

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

2020

Tom 5

Nº 4

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



АСТА БИОМЕДИКА СЦИЕНТИФИКА

Том 5

№4

2020

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Сороковиков В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (Россия, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (Россия, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дыгай А.М. академик РАН (Россия, Томск); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН. (Россия, Москва); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (Россия, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (Россия, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (Россия, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (Россия, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (Россия, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Саяев Р.К., член-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (Россия, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (Россия, Москва); Янг Йонгхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 года журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук».

Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ ИНЦХТ) (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2018 г. – 0,384.

Подписной индекс 24347. Цена издания свободная.

ISSN 2541-9420 (Print)

ISSN 2587-9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

© ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 2020 г.

© Оригинал-макет РИО ИНЦХТ, 2020 г.

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 5

N4

2020

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Agadzhanyan V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Academician of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Academician of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshapkin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow) Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Academician of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS, (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС 77-69383 d.d. 06 April 2017.

Title before April 2017 – "Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences".

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after Academician S.N. Fyodorov (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about Acta Biomedica Scientifica is published in international question-answering system of periodicals and continued publications «Ulrich's Periodicals Directory».

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Two-year impact factor by Russian Science Citation Index in 2018 – 0,384.

Subscription index 24347. Free price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Колонка главного редактора	7	Editorial
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ		OBSTETRICS AND GYNECOLOGY
Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе. <i>Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А., Петрова К.К.</i>	8	The Role of Cytokines in the Development of Early Pregnancy Loss in Women with a History of Metabolic Disorders. <i>Zhukovets I.V., Leshchenko O.Y., Andrievskaya I.A., Petrova K.K.</i>
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ		INTERNAL DISEASES
Оценка нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности. <i>Бастриков О.Ю., Харламова У.В., Захарова А.И., Припадчев Е.А., Шахов С.А.</i>	14	Assessment of Nutritive Status in Patients with Symptoms of Heart Failure. <i>Bastrikov O.Yu., Kharlamova U.V., Zakharova A.I., Pripadchev E.A., Shakhov S.A.</i>
ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА		GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS
Частота полиморфизма генов цитокинов у доношенных новорождённых детей с гипоксическими событиями. <i>Панова М.С., Панченко А.С., Пушкарев Б.С.</i>	21	Frequency of Cytokine Gene Polymorphism in Full-Term Newborns with Hypoxic Events. <i>Panova M.S., Panchenko A.S., Pushkarev B.S.</i>
ДЕМОГРАФИЯ		DEMOGRAPHY
Гендерные тренды смертности населения Иркутской области. <i>Лещенко Я.А.</i>	28	Gender Trends in Mortality in the Irkutsk Region. <i>Leshchenko Ya.A.</i>
ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ, НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ		DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS IN MEDICAL SCIENCE
Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. <i>Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И.</i>	33	Mitochondria: Aging, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. Formation of a New Paradigm. <i>Panov A.V., Dikalov S.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I.</i>
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ		INFECTIOUS DISEASES
НСV-инфекция в Республике Саха (Якутия) и роль её генотипов в клинических исходах болезни. <i>Семенова В.К., Слепцова С.С., Малов С.И., Савилов Е.Д., Семенов С.И., Малов И.В., Степаненко Л.А., Огарков О.Б.</i>	45	HCV Infection in the Republic of Sakha (Yakutia) and Its Role of Genotypes in Clinical Outcomes of the Disease. <i>Semenova V.K., Sleptsova S.S., Semenov S.I., Malov S.I., Savilov E.D., Malov I.V., Stepanenko L.A., Ogarkov O.B.</i>
КАРДИОЛОГИЯ		CARDIOLOGY
Новые возможности в определении сроков проведения контрольной коронароангиографии после чрескожного коронарного вмешательства. <i>Брусенцов Д.А., Шестерня П.А.</i>	51	New Opportunities for Determining the Terms of Carrying out the Control Coronarangiography after Percutaneous Coronary Intervention. <i>Brusentsov D.A., Shesternya P.A.</i>
МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ		MICROBIOLOGY AND VIROLOGY
Конструирование питательной среды для культивирования листерий. <i>Хаптанова Н.М., Лукьянова С.В., Кузнецов В.И., Гефан Н.Г., Андреевская Н.М., Коновалова Ж.А., Остяк А.С., Косилко В.С.</i>	60	Designing a Nutrient Medium for the Accumulation of Microbial Mass of Listeria. <i>Khaptanova N.M., Lukyanova S.V., Kuznetsov V.I., Gefan N.G., Andreevskaya N.M., Konovalova Zh.A., Ostyak A.S., Kosilko V.S.</i>
ОФТАЛЬМОЛОГИЯ		OPHTHALMOLOGY
Нейрофизиологические изменения у больных дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с ишемической невропатией зрительного нерва. <i>Юрьева Т.Н., Зайка А.А., Шпрах В.В., Жукова С.И.</i>	67	Neurophysiological Changes in Patients with Discirculatory Encephalopathy Associated with Ischemic Optic Neuropathy. <i>Iureva T.N., Zaika A.A., Shprakh V.V., Zhukova S.I.</i>

ПЕДИАТРИЯ	PEDIATRICS
Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия жизни. <i>Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э., Кузнецова С.Н.</i> 73	Clinical and Laboratory Markers of Hereditary Metabolic Diseases in Children of the First Half of Life. <i>Martynovich N.N., Globenko N.E., Kuznetsova S.N.</i>
ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ	PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY
Психопатологические аспекты соматизации в трудах кафедры психиатрии ИГМИ первой половины XX века – от истоков психосоматического направления к современности. <i>Собенников В.С., Винокуров Е.В., Собенникова В.В.</i> 79	Psychopathological Aspects of Somatization in the Works of the Department of Psychiatry of Irkutsk State Medical Institute in the First Half of the 20th Century – from the Origins of the Psychosomatic Medicine to the Present. <i>Sobennikov V.S., Vinokurov E.V., Sobennikova V.V.</i>
ХИРУРГИЯ	SURGERY
Особенности хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза при атипичном расположении околощитовидной железы в передне-верхнем средостении (обзор литературы и клиническое наблюдение). <i>Ильичева Е.А., Булгатов Д.А., Жаркая А.В., Махутов В.Н., Григорьев Е.Г.</i> 84	Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism at Ectopic Parathyroid Gland in Anterior-Superior Mediastinum (Literature Review and Clinical Case). <i>Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A., Zharkaya A.V., Makhutov V.N., Grigoryev E.G.</i>
Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз. <i>Ильичева Е.А., Берсенева Г.А., Жаркая А.В., Булгатов Д.А., Махутов В.Н.</i> 90	Multiglandular Parathyroid Disease: the Results of Surgical Treatment. <i>Ilyicheva E.A., Bersenev G.A., Zharkaya A.V., Bulgatov D.A., Makhutov V.N.</i>
Роль неустойчивого гемостаза в развитии специфических послеоперационных осложнений (обзор литературы). <i>Лебедева Д.В., Ильичева Е.А.</i> 98	Unstable Hemostasis and Specific Postoperative Complications (Literature Review). <i>Lebedeva D.V., Ilyicheva E.A.</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	EXPERIMENTAL RESEARCHES
Острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. <i>Лебедева С.Н., Очиров О.С., Григорьева М.Н., Жамсаранова С.Д., Стельмах С.А., Могнонов Д.М.</i> 103	Acute Toxicity of Hydrogel Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride. <i>Lebedeva S.N., Ochirov O.S., Grigoryeva M.N., Zhamsaranova S.D., Stelmakh S.A., Mognonov D.M.</i>
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ	HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES
Дорогова Варвара Борисовна (1937–2020) 108	Varvara Dorogova (1937–2020)

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА EDITORIAL

В настоящем выпуске журнала мы открываем новую рубрику «Дискуссионные статьи, лекции, новые тренды медицинской науки».

К открытию этой рубрики нас подтолкнули определённые соображения, которые катализировал один из моих соратников по работе в Институте клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (ныне – Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины в г. Новосибирске) профессор А.В. Панов, основной автор открывающей эту рубрику лекции.

Настоящее время не только чрезвычайно турбулентно – это ещё и время бурного развития шестого технологического уклада, когда в центре развития научных исследований находится именно человек. Следовательно, особое внимание уделяется НБИКС-технологиям (нано-, био-, информационным, коммуникативным и социальным).

В этом же ряду находится развитие так называемого 5-П (5-P) подхода в медицине (персонализированность, профилактика, предсказательность, пациентововлечённость, прецизионность). Центром этого подхода, несомненно, является персонализация или старая добрая концепция российских врачей «лечить не болезнь, а больного».

К сожалению, ускоренному развитию этих направлений подчас мешает многолетний отказ современной медицины от интегративного подхода и уход во всё большую дифференциацию – редукционизм. Это во многом объясняется стремительной технологизацией и внедрением жёстких (в т. ч. с юридической точки зрения) протоколов диагностики и лечения, концепции доказательной медицины (противоречащей персонализации). Они не позволяют развиваться оригинальным концепциям в медицине.

Удивляться этому не приходится: медицина – наука консервативная. Но мы часто забываем, что она ещё и наука во многом эмпирическая, и теоретические обоснования эффективности многих методов лечения приходили иногда спустя десятилетия и даже столетия после начала использования этих методов.

Задача нашей новой рубрики – попытаться отойти от устоявшихся догм и дать возможность «заглянуть за горизонт» существующих концепций медицины, поразмышлять – особенно молодым учёным – над новыми фактами, не укладывающимися в прокрустово ложе современной медицины.

Только так можно надеяться на то, что медицинская наука будет развиваться. А это – одна из центральных задач научных медицинских журналов.

**Главный редактор
академик РАН С.И. Колесников**

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе

Жуковец И.В.¹, Лещенко О.Я.², Андриевская И.А.³, Петрова К.К.³

¹ ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия); ² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ³ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675011, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Автор ответственный за переписку: Жуковец Ирина Валентиновна, e-mail: zhukovets040875@mail.ru

Резюме

Самопроизвольный выкидыш является наиболее распространённым осложнением беременности ранних сроков, его частота колеблется от 8 до 20 %. Индекс массы тела до беременности более 30 кг/м² увеличивает риск неблагоприятных исходов. Недостаточно изучено влияние метаболических нарушений пубертатного периода на исходы беременности в репродуктивном возрасте.

Цель исследования. Оценить цитокиновый профиль, как маркер развития самопроизвольного выкидыша у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе.

Перспективное исследование девочек-подростков с метаболическими нарушениями (n = 170) проводилось в период с 2000 по 2013 г., из них, согласно критериям включения, оценка репродуктивной функции проведена у 86, течение беременности – у 72.

У женщин с ранними потерями беременности и метаболическими нарушениями в анамнезе (в пубертатном периоде) в сыворотке крови выявлено увеличение IL-1β на фоне снижения IL-10 и увеличения отношения TNF-α/IL-10 (p < 0,05). Определена статистически значимая корреляция между уровнем одноименных про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 (p = 0,000) и TNF-α/IL-10 (p = 0,001)). Активность NF-κB в хорионе составила 5,75 ± 0,51 пг/мл. Предиктором ранних потерь беременности является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF-α/IL-10 в сыворотке крови при сроке 7–8 недель беременности (ОШ = 2,29).

Ключевые слова: метаболические нарушения, интерлейкины, самопроизвольный выкидыш

Для цитирования: Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А., Петрова К.К. Роль цитокинов в развитии ранних потерь беременности у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 8-13. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

The Role of Cytokines in the Development of Early Pregnancy Loss in Women with a History of Metabolic Disorders

Zhukovets I.V.¹, Leshchenko O.Y.², Andrievskaya I.A.³, Petrova K.K.³

¹ Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation (Gorkogo str. 95, Blagoveshchensk 675006, Russian Federation); ² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation); ³ Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration (Kalinina str. 22, Blagoveshchensk 675011, Russian Federation)

Corresponding author: Irina V. Zhukovets, e-mail: zhukovets040875@mail.ru

Abstract

Background. Spontaneous miscarriage is the most common complication of pregnancy. Obesity increases the risk of adverse pregnancy outcomes.

Aim of the study. To assess the cytokine profile as a marker of spontaneous miscarriage in women with metabolic disorders in the past medical history.

Materials and methods. A prospective study of 170 adolescent girls with metabolic disorders was conducted between 2000 and 2013. Assessment of menstrual and reproductive function was carried out in 86, pregnancy outcomes – in 72 women. The average age of women in reproductive age was 21.95 ± 0.2 years, BMI – 24.7 ± 3.9 kg/m².

Results. In women with early pregnancy losses and metabolic disorders in past medical history, the predictor of an early pregnancy loss is an increase in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines TNF-α/IL-10 in serum at 7–8 weeks of gestation (OR = 2.29). It was determined a significant correlation between the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of the same name in serum and chorion (IL-10 (p = 0.000) and TNF-α/IL-10 (p = 0.001), which indicates similar changes in chorion. The activity of NF-κB in chorion was 5.75 ± 0.51 pg/ml.

Conclusions. *The findings suggest that the cytokine balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in women with metabolic disorders in past medical history is an important component in the development of early pregnancy losses.*

Key words: *metabolic disorders, interleukins, spontaneous miscarriage*

For citation: Zhukovets I.V., Leshchenko O.Y., Andrievskaya I.A., Petrova K.K. The Role of Cytokines in the Development of Early Pregnancy Loss in Women With a History of Metabolic Disorders. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 8-13. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.1

ОБОСНОВАНИЕ

Важнейшей проблемой практического акушерства в настоящее время является самопроизвольный выкидыш, частота которого достигает 20 % от числа клинически диагностированных беременностей [1, 2, 3]. Значимым фактором репродуктивных потерь являются системные и локальные иммунные нарушения [4, 5, 6, 7]. Повышенная продукция цитокинов связывается исключительно с инфекционным фактором [1, 8]. В настоящее время жировую ткань рассматривают как орган иммунной системы, а ожирение – как «воспаление» жировой ткани, которое протекает с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов [5, 9, 10, 11]. Беременность у женщин с ожирением протекает на фоне осложнений [3, 4]. При этом данные об исходах беременности у женщин с метаболическими нарушениями в пубертатном периоде отсутствуют, а также не определена роль цитокинов в неблагоприятных исходах беременности у данной когорты.

Определение уровня про и противовоспалительных цитокинов в периферической крови на ранних сроках у беременных имеющих в анамнезе метаболические нарушения может иметь важное значение в прогнозировании её исходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить цитокиновый профиль, как маркер развития самопроизвольного выкидыша у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе (в пубертатном периоде).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование девочек-подростков ($n = 170$) проводилось в течение $6,1 \pm 0,46$ года. По истечении данного времени проведена оценка репродуктивной функции у 86, течения беременности – у 72 участниц исследования. Исследование показателей клеточного звена иммунитета в сыворотке венозной крови проводилось всем беременным ($n = 72$) при сроке 7–8 недель, в том числе у 64 – с прогрессирующей беременностью и у 8 – с самопроизвольным выкидышем, в хорионе – у 8 женщин с самопроизвольным выкидышем.

Критерии соответствия

В исследование были включены женщины, которые планировали беременность, в возрасте старше 18 лет и с метаболическими нарушениями (избыточная масса тела или ожирение) в пубертатном периоде. Исключены из исследования женщины, перенёвшие трубное бесплодие (N 97.1), воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–N75) и женщины, которые не планировали беременность на момент проведения исследования.

На первом этапе проведено проспективное исследование девочек-подростков с метаболическими нарушениями ($n = 170$). Средний возраст составил $14,41 \pm 0,3$ года, ИМТ – $31,1 \pm 0,4$ кг/м².

На втором этапе – в репродуктивном возрасте – проведена оценка реализации репродуктивной функции

у 86 женщин, исключены из исследования согласно критериям отбора – 84: женщины ($n = 13$) репродуктивного возраста, имеющие в анамнезе воспалительные болезни женских тазовых органов (N70–N75), девочки-подростки ($n = 26$), которым не исполнилось на момент исследования 18 лет, женщины репродуктивного возраста, не планирующие беременность ($n = 23$) или отказавшиеся от участия в исследовании и сменившие место жительства ($n = 22$). Средний возраст составил $21,95 \pm 0,2$ года, ИМТ – $24,7 \pm 3,9$ кг/м². Оценка исходов беременности и уровня цитокинов в сыворотке крови проводилась у 72 женщин, включённых в исследование на втором этапе, у которых беременность наступила.

Исследования проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утверждённых приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.

Условия проведения

Клиническое исследование женщин репродуктивного возраста проводилось в г. Благовещенске Амурской области на базе отделения рентген-эндоскопической хирургии и гинекологического отделения ГАУЗ АО Амурская областная клиническая больница (зав. отделением – Клемперт А.В.) и на базе гинекологического отделения ГАУЗ АО Благовещенская городская клиническая больница (зав. отделением – Куликова Т.П.). Объектами исследования были жительницы г. Благовещенска – 32 чел. (37,2 %), других городов Амурской области – 34 чел. (39,5 %), жительницы сельских районов – 20 чел. (23,3 %).

Продолжительность исследования

Проспективное исследование проводилось в период с 2000 по 2013 г., средняя длительность наблюдения за пациенткой составила $6,1 \pm 0,46$ года.

Этическая экспертиза

Заключение этического комитета ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России: одобрить проведение клинического исследования на тему «Профилактика нарушений репродуктивной функции у женщин с дисфункцией гипоталамуса» и признать работу соответствующим этическим принципам и нормативным требованиям проведения клинического исследования в акушерско-гинекологической практике (Протокол № 5 от 21.01.2010 г.).

Методы исследования

Для оценки степени ожирения вычислялся индекс массы тела (ИМТ) по формуле G. Brey (1978). Избыточную массу тела и ожирение у девочек-подростков определяли по данным стандартных отклонений ИМТ с учётом ИМТ и возраста.

Для лабораторных исследований забор венозной крови у всех беременных женщин проводили после 8-часового голодания, гомогената хориона – у женщин с са-

мопроизвольным выкидышем. Уровень фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкинов (IL) – IL-1β, IL-10, активность транскрипционного ядерного фактора (NF-kB) определяли ИФА с помощью наборов «Интерлейкин 1-ИФА-БЕСТ», «Альфа-TNF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), «Интерлейкин 10» (Bender Med Systems, США) и NF-kB Cayman (США).

Статистический анализ

При статистическом анализе данных применяли программы Statistica 6.1. Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05. При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате $M \pm SD$. Различия количественных показателей между изучаемыми группами оценивали методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна – Уитни. Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена (r), где $r = 0,7-1$ – сильная зависимость; $r = 0,69-0,3$ – умеренная зависимость; $r < 0,29$ – слабая зависимость. С использованием моделей логистической регрессии был проведён многофакторный анализ. Результаты представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе лонгитудинального исследования (6,1 ± 0,46 года) оценка реализации репродуктивной функции проведена у 86 женщин, которые в пубертатном периоде имели метаболические нарушения.

Из 86 женщин исследуемой когорты в репродуктивном возрасте у 17 (19,8 %, 95% ДИ: 12,7–29,4) диагностирована олигоменорея (N91.4), у 3 (3,5 %, 95% ДИ: 1,2–9,8) – аменорея (N91.1). Регулярный менструальный цикл был у 66 (76,7 %, 95% ДИ: 66,8–84,4) женщин репродуктивного возраста, у 16 (18,6 %, 95% ДИ: 11,8–28,1) – обильные менструации (N92.0).

Гинекологический анамнез был осложнён медицинским абортom (O04) у 4 (4,7 %), самопроизвольным выкидышем (O03) – у 6 (7 %) женщин исследуемой когорты. Роды (O80) в анамнезе были практически у каждой десятой – у 7 (8,1 %) исследуемых женщин.

Для оценки отсроченного влияния нарушений пубертатного периода на репродуктивную функцию мы оценили фертильность у женщин в исследуемой когорте.

Нами установлено, что из женщин с осложнённым течением пубертатного периода фертильной была только каждая вторая исследуемая – 46 (53,5 %, 95% ДИ: 43,0–63,7), первичное бесплодие диагностировано

у каждой третьей – у 26 (30,2 %, 95% ДИ: 21,5–40,6), вторичное бесплодие – у 14 (16,3 %, 95% ДИ: 9,9–25,5). После проведённого патогенетического лечения бесплодия беременность установлена у 16 (61,5 %, 95% ДИ: 42,5–77,6) женщин с первичным и у 10 (71,4 %, 95% ДИ: 45,4–88,3) – с вторичным бесплодием.

Течение и исходы беременности оценивались у 72 женщин с метаболическими нарушениями в пубертатном периоде. Угрожающий выкидыш (O20.0) был диагностирован у 12 (16,7 %, 95% ДИ: 9,3–26,9), самопроизвольный (O03) у 8 (11,1 %, 95% ДИ: 5,3–21,3) исследуемых.

Для оценки роли клеточного звена иммунитета в развитии ранних потерь беременности (самопроизвольного выкидыша) нами были определены уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10), а также активность NF-kB в сыворотке крови у беременных женщин (n = 72) с метаболическими нарушениями в анамнезе при сроке 7–8 недель беременности, из них у 64 – с прогрессирующей беременностью и у 8 – с самопроизвольным выкидышем (табл. 1).

У женщин с самопроизвольным выкидышем (n = 8) в сыворотке венозной крови зафиксировано увеличение IL-1β на фоне снижения IL-10 и увеличения отношения TNF-α/IL-10 в сравнении с одноименными показателями у беременных с прогрессирующей (n = 64) беременностью (p < 0,05).

В гомогенате хориона у женщин с самопроизвольным выкидышем определены уровни аналогичных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-10), а также активность NF-kB.

Уровень TNF-α в хорионе у женщин с самопроизвольным выкидышем с метаболическими нарушениями в анамнезе составил 49,3 ± 4,3 пг/мл, IL-1β – 69,1 ± 8,4 пг/мл, на фоне IL-10 – 4,4 ± 1,8 пг/мл. Отношение TNF-α/IL-10 было 14,6 ± 11,8. Активность NF-kB в гомогенате хориона составила 5,8 ± 0,5 пг/мл.

Определена статистически значимая связь между уровнем одноименных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 (r = 0,96, p = 0,000) и TNF-α/IL-10 (r = 0,91, p = 0,001). Не выявлено статистически значимой корреляции TNF-α и IL-1β в сыворотке крови и хорионе (для TNF-α – r = -0,37, p = 0,36 и для IL-1β – r = -0,33, p = 0,42).

С помощью множественной логистической регрессии выстроена модель прогнозирования репродуктивных потерь у беременных женщин с метаболическими нарушениями в пубертатном периоде.

В качестве зависимой переменной был выбран бинарный признак – наличие самопроизвольного выкидыша / отсутствие самопроизвольного выкидыша.

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови у беременных женщин репродуктивного возраста с метаболическими нарушениями в анамнезе в зависимости от исхода беременности

Table 1

Serum cytokine levels in pregnant women of reproductive age with metabolic disorders in past medical history according to the pregnancy outcome

Исследуемый показатель	Прогрессирующая беременность (n = 51)	Самопроизвольный выкидыш (n = 8)	p
TNF-α, пг/мл	72,65 ± 9,3	79,9 ± 10,8	0,496
IL-1β, пг/мл	123,2 ± 20,3	145,7 ± 6,1	0,002
IL-10, пг/мл	11,1 ± 3,6	5,0 ± 1,5	0,024
TNF-α/IL-10	7,5 ± 3,3	17,1 ± 5,4	0,036

Примечание. p – статистическая значимость различий при сравнении данных женщин, беременность которых прогрессировала и закончилась самопроизвольным выкидышем.

Таблица 2

Табличный отчёт логистической регрессионной модели ранних потерь беременности у женщин репродуктивного возраста с метаболическими нарушениями в анамнезе

Table 2

Column report of the logit model of early pregnancy loss in women of reproductive age with metabolic disorders in the past medical history

Переменная	Стандартная ошибка	p критерия Вальда χ^2	ОШ	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)
TNF- α /IL-10	0,25	0,001	2,29	1,38	3,79

С помощью одномерного анализа отобраны независимые переменные: ИМТ в репродуктивном возрасте до наступления беременности и показатели клеточного звена иммунитета (IL-1 β , TNF- α /IL-10, IL-10) в сыворотке крови при сроке беременности 7–8 недель.

В результате проведения многофакторного анализа мы получили совокупность предикторов (табл. 2). Уровень правильной классификации модели составляет 71 %. Для построенной модели критерий $\chi^2 = 33,52$, $p = 0,0003$.

$$\beta = -11,89 + 0,82 \times X_1,$$

где: 11,89 – свободный член; X_1 – TNF- α /IL-10.

Таким образом, в данной модели прогноза самопроизвольного выкидыша (ранних потерь беременности) у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе единственно значимым является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF- α /IL-10 (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,38–3,79). Площадь под кривой для данной модели (AUC) = 0,97.

ОБСУЖДЕНИЕ

У 11,1 % женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе диагностирован самопроизвольный выкидыш, что сопоставимо с литературными данными [2]. При этом 15,1 % женщин репродуктивного возраста, перенёсших воспалительные болезни женских тазовых органов, не были включены в исследование, что практически исключает инфекционный фактор ранних потерь беременности.

Увеличение IL-1 β на фоне снижения IL-10 и увеличения отношения TNF- α /IL-10 в сыворотке крови у беременных женщин с самопроизвольным выкидышем свидетельствует о повышенной активации провоспалительных цитокинов, что может быть одним из механизмов ранних потерь беременности. Нами определена значимая связь между уровнем одноименных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 ($r = 0,96$, $p = 0,000$) и TNF- α /IL-10 ($r = 0,91$, $p = 0,001$)), что свидетельствует об аналогичных изменениях на уровне хориона и отражает изменения иммунной толерантности материнской среды для эмбриона, которая представлена преобладанием провоспалительных цитокинов над противовоспалительными.

В работах по изучению причин невынашивания беременности показано, что ненормальная воспалительная активация при отсутствии обнаруживаемых инфекционных причин может быть одним из молекулярных механизмов, участвующих в создании невосприимчивого эндометрия, что может привести к ранней гибели плода [12].

Одним из предполагаемых механизмов развития самопроизвольного выкидыша может быть увеличение уровня TNF- α активированными макрофагами децидуальных и трофобластных клеток с продукцией простаглан-

динов. Данный механизм описан отечественными авторами при преждевременных родах [7]. Кроме того, IL-10 является противовоспалительным цитокином, который играет важную роль в успешном исходе беременности. IL-10 усиливает ангиогенные ответы и способствует развитию плаценты облегчая диалог матери и плода [13]. Снижение секреции IL-10 у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе в сыворотке крови и в хорионе свидетельствует о нарушениях данных механизмов. По данным F.Y. Azizieh и R. Raghupathy, здоровая беременность связана с высокими уровнями IL-10, в то время как патологическая беременность (самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия и задержка внутриутробного развития плода) сопряжены с низкими уровнями IL-10 [14].

Активация интерлейкинов у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе определяется активностью NF- κ B, которая составила $5,75 \pm 0,51$ пг/мл. По мнению Z. Huang и соавторов, именно NF- κ B изменяет функцию трофобласта посредством активации иммунных ответов, что применимо к полученным нами результатам [15].

Математическая модель прогнозирования ранних потерь беременности показала, что значимым является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF- α /IL-10 в сыворотке крови (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,38–3,79), что может иметь значение и учитываться в прегравидарной подготовке у данного контингента женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что цитокиновый баланс про- и противовоспалительных цитокинов у женщин с метаболическими нарушениями в анамнезе является важной составляющей в развитии ранних потерь беременности.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта № 19-013-00781\19.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чепанов С.В., Кивонос М.И., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., Саидов Н.Х., Корнюшина Е.А., и др. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019; (3): 72-78. doi: 10.18565/aig.2019.3.72-77
2. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Петрухин В.А., Смольнова Т.Ю., Сутурина Л.В., и др. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(56): 338-357.

3. Тачкова О.А., Артемук Н.В., Сутурина Л.В. Случаи беременности и родов после хирургического лечения ожирения. *Фундаментальная клиническая медицина*. 2018; 3(3): 97-100. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-97-100

4. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Захарова У.А., Ксенофонтова О.Л., Куликов А.В., и др. Истмико-цервикальная недостаточность. *Проблемы репродукции*. 2018; 24(6): 578-602.

5. Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена. *Медицинская иммунология*. 2013; 15(5): 465-470.

6. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017; 112(S1): 129-130. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195

7. Тысячный О.В., Павлова О.А., Вторушина В.В., Кречетова Л.В., Баев О.Р. Содержание цитокинов в периферической крови женщин в зависимости от фазы первого периода родов. *Акушерство и гинекология*. 2019; (2): 86-91. doi: 10.18565/aig.2019.2.86-92

8. Данусевич И.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14(4): 42-49.

9. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines and low-grade chronic inflammation in PCOS. *Reproduction*. 2015; 149(5): R219-R227. doi: 10.1530/REP-14-0435

10. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *Int J Biomed*. 2017; 7(3): 213-217. doi: 10.21103/Article7(3)_OA10

11. Рычкова Л.В., Аюрова Ж.Г., Погодина А.В. Ожирение и ассоциированные с ним факторы риска у подростков, проживающих в сельских районах Республики Бурятия. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(3): 42-48. doi: 10.14341/omet9532

12. Specchia M, Trentavizi L, Pontecorvi A, Scambia G, Di Simone N. An emerging role of endometrial inflammasome in reproduction: new therapeutic approaches. *Protein Pept Lett*. 2018; 25(5): 455-462. doi: 10.2174/0929866525666180412160045

13. Blois SM, Freitag N, Tirado-González I, Cheng SB, Heimesaat MM, et al. NK cell-derived IL-10 is critical for DC-NK cell dialogue at the maternal-fetal interface. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 2189. doi: 10.1038/s41598-017-02333-8

14. Azizieh FY, Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017; 44(2): 252-258. doi: 10.12891/ceog3456.2017

15. Huang Z, Du G, Huang X, Han L, Han X, Xu B, et al. The enhancer RNA Inc-SLC4A1-1 epigenetically regulates unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) by activating CXCL8 and NF-κB pathway. *EBio Medicine*. 2018; 38: 162-170. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.015

REFERENCES

1. Chepanov SV, Kivonos MI, Arzhanova ON, Shlyakhtenko TN, Saidov NK, Korniyushina EA, et al. Characterization of autoantibod-

ies associated with miscarriage. *The Journal "Obstetrics and Gynecology" (Moscow)*. 2019; (3): 72-78. doi: 10.18565/aig.2019.3.72-77 (In Russ.)

2. Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Petrukhin VA, Smolnova TYu, Suturina LV, et al. Miscarriage in early pregnancy: diagnosis and management tactics. *Problemy reproduktivnoy. 2018; 24(6): 338-357. (In Russ.)*

3. Tachkova OA, Artemuk NV, Suturina LV. Cases of pregnancy and childbirth after surgical treatment of obesity. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2018; 3(3): 97-100. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-97-100 (In Russ.)

4. Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinitskaya TE, Zakharova UA, Ksenofontova OL, Kulikov AV, et al. Cervical incompetence. *Problemy reproduktivnoy. 2018; 24(6): 578-602. (In Russ.)*

5. Salikhova AF, Farkhutdinova LM. Immunological features of obesity and their relationship with impaired carbohydrate and lipid metabolism. *Medical Immunology (Russia)*. 2013; 15(5): 465-470. (In Russ.)

6. Darenskaya MA, Rychkova LV, Kolesnikov SI, Gavrilova OA, Kravtsova OV, Grebenkina LA, et al. Oxidative stress parameters in adolescent boys with exogenous-constitutional obesity. *Free Radic Biol Med*. 2017; 112: 129-130 doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.195

7. Tsyachnyy OV, Pavlova OA, Vtorushina VV, Kretchetova LV, Baev O.R. The content of cytokines in the peripheral blood of women, depending on the phase of the first stage of labor. *The Journal "Obstetrics and Gynecology" (Moscow)*. 2019; (2): 86-91. doi: 10.18565/aig.2019.2.86-92 (In Russ.)

8. Danusevich IN. Cytokine-hormonal interactions in chronic endometritis in women with reproductive disorders. *Voprosy ginekologii akusherstva i perinatologii*. 2015; 14(4): 42-48. (In Russ.)

9. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines and low-grade chronic inflammation in PCOS. *Reproduction*. 2015; 149(5): R219-R227. doi: 10.1530/REP-14-0435

10. Zhukovets IV, Leshchenko OYa, Atalyan AV. Diagnostic markers of primary infertility in women of reproductive age with hypothalamic dysfunction in the pubertal period. *Int J Biomed*. 2017; 7(3): 213-217. doi: 10.21103/Article7(3)_OA10

11. Rychkova LV, Ajurova ZG, Pogodina AV. Obesity and associated risk factors in adolescents in rural areas of Buryatia, Russia. *Obesity and Metabolism*. 2018; 15(3): 42-48. doi: 10.14341/omet9532 (In Russ.)

12. Specchia M, Trentavizi L, Pontecorvi A, Scambia G, Di Simone N. An emerging role of endometrial inflammasome in reproduction: new therapeutic approaches. *Protein Pept Lett*. 2018; 25(5): 455-462. doi: 10.2174/0929866525666180412160045

13. Blois SM, Freitag N, Tirado-González I, Cheng SB, Heimesaat MM, et al. NK cell-derived IL-10 is critical for DC-NK cell dialogue at the maternal-fetal interface. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 2189. doi: 10.1038/s41598-017-02333-8

14. Azizieh FY, Raghupathy R. IL-10 and pregnancy complications. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017; 44(2): 252-258. doi: 10.12891/ceog3456.2017

15. Huang Z, Du G, Huang X, Han L, Han X, Xu B, et al. The enhancer RNA Inc-SLC4A1-1 epigenetically regulates unexplained recurrent pregnancy loss (URPL) by activating CXCL8 and NF-κB pathway. *EBio Medicine*. 2018; 38: 162-170. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.015

Сведения об авторах

Жуковец Ирина Валентиновна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: zhukovets040875@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Лещенко Ольга Ярославна – доктор медицинских наук, руководитель научной лаборатории социально значимых инфекций в репродуктологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: loyairk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Петрова Ксения Константиновна – лаборант-исследователь лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», e-mail: mdpetrova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Information about the authors

Irina V. Zhukovets – Dr. Sc. (Med.), Docent, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Amur State Medical Academy, e-mail: zhukovec040875@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Olga Y. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory of Socially Significant Infections in Reproduction, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: loyairk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5335-1248>

Irina A. Andrievskaya – Dr. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Ksenia K. Petrova – Research Assistant of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: mdpetrova@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Вклад авторов

Жуковец И.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста

Лещенко О.Я. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста

Андреевская И.А. – сбор и обработка материала, написание текста

Петрова К.К. – сбор и обработка материала

Статья получена: 25.12.2019. Статья принята: 03.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 25.12.2019. Accepted: 03.07.2020. Published: 26.08.2020.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.2

Оценка нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности

Бастриков О.Ю.¹, Харламова У.В.¹, Захарова А.И.², Припадчев Е.А.¹, Шахов С.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Россия); ² МАУЗ Ордена «Знак Почёта» Городская клиническая больница № 8 (454071, г. Челябинск, ул. Горького, 28, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Бастриков Олег Юрьевич, e-mail: obastrikov@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить параметры нутритивного статуса у пациентов с острыми и хроническими коронарными синдромами и симптомами сердечной недостаточности во взаимосвязи с клинико-функциональными, антропометрическими, лабораторными показателями и структурно-функциональными характеристиками сердца.

Материалы и методы исследования. Проведено одномоментное исследование 106 пациентов с острыми и хроническими коронарными синдромами и симптомами сердечной недостаточности. Всем обследуемым проводилась интегральная оценка нутритивного статуса (антропометрических, калиперометрических показателей), шкалы CONUT (лимфоциты, общий холестерин, альбумин), гормональных показателей (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид), структурных изменений миокарда с применением эхокардиографии, толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы.

Результаты. Нутритивная недостаточность по шкале CONUT констатирована у 86 человек (81,1 %). В группе пациентов с наличием факта недоедания имели место статистически значимо высокие показатели фибриногена и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида. Трактовка изменений компонентного состава тела показала статистически значимую тенденцию к росту прогностического индекса гипотрофии и уменьшению тощей массы тела по мере прогрессирования симптомов сердечной недостаточности. Установлена зависимость нутритивной недостаточности по шкале CONUT с лабораторными показателями (креатинин, фибриноген, мозговой натрийуретический пептид), структурно-функциональными характеристиками сердца (конечно-диастолический и систолический размеры левого желудочка, фракция выброса, индекс массы миокарда левого желудочка), функциональным показателем толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы.

Заключение. Интегральный анализ показателей нутритивного статуса выявил нарастание признаков мальнутриции по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Патологические эффекты нутритивной недостаточности ассоциируются с нарушением систолической функции левого желудочка, снижением толерантности к физической нагрузке.

Ключевые слова: нутритивный статус, сердечная недостаточность, структурно-функциональные показатели сердца

Для цитирования: Бастриков О.Ю., Харламова У.В., Захарова А.И., Припадчев Е.А., Шахов С.А. Оценка нутритивного статуса у пациентов с симптомами сердечной недостаточности. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 14-20. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.2

Assessment of Nutritive Status in Patients with Symptoms of Heart Failure

Bastrikov O.Yu.¹, Kharlamova U.V.¹, Zakharova A.I.², Pripadchev E.A.¹, Shakhov S.A.¹

¹ South Ural State Medical University (Vorovskogo str. 64, Chelyabinsk 454092, Russian Federation); ² Municipal Hospital N 8 (Gorkogo str. 28, Chelyabinsk 454071, Russian Federation)

Corresponding author: Oleg Yu. Bastrikov, e-mail: obastrikov@yandex.ru

Abstract

Aim of the research. To study the parameters of nutritional status of patients with acute and chronic coronary syndromes and symptoms of heart failure in conjunction with clinical, anthropometric, laboratory parameters, structural and functional characteristics of the heart.

Materials and methods. A cross-sectional study of 106 patients with acute and chronic coronary syndromes and symptoms of heart failure. All subjects underwent an integrated assessment of the nutritional status (anthropometric, caliperometric (caliper metric) indicators, CONUT scale (lymphocytes, total cholesterol, albumin), hormonal indicators (N-terminal brain natriuretic propeptide), structural changes in the myocardium using echocardiography, exercise tolerance by 6-minute walk test.

Results. Nutritional deficiency, according to CONUT scale, was found in 81.1 % of cases (86 patients). In the group of patients with the presence of malnutrition, there were significantly high level of fibrinogen and N-terminal brain natriuretic propeptide. The interpretation of changes in body composition showed a significant upward trend in the prognostic index of hypotrophy and a decrease in lean body mass as heart failure progresses. The dependence of nutritive insufficiency on the CONUT scale with laboratory parameters (creatinine, fibrinogen, brain natriuretic propeptide), structural and functional characteristics of the heart (diastolic and systolic dimensions of the left ventricle, ejection fraction, left ventricular myocardial mass index), a functional indicator of tolerance to the physical load (6-minute walk test) was determined.

Conclusion. An integrated analysis of nutritional status indicators of patients with heart failure revealed an increase of malnutrition signs with an increase of the severity of HF. Pathological effects of nutritional deficiency are associated with impaired left ventricular systolic function, reduced exercise tolerance.

Key words: nutritive status, heart failure, structural and functional indicators of the heart

For citation: Batrikov O.Yu., Kharlamova U.V., Zakharova A.I., Pripadchev E.A., Shakhov S.A. Assessment of Nutritive Status in Patients with Symptoms of Heart Failure. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 14-20. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.2

К настоящему времени получены убедительные доказательства того, что недоедание ассоциируется с повышенным риском смертности у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [1].

Имеющиеся на сегодняшний день национальные (Общества специалистов по сердечной недостаточности) и европейские (Европейского общества кардиологов) рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности специально не акцентируют проблемы нутритивной поддержки за исключением кахексии и саркопении [2].

Несмотря на имеющийся в арсенале клиницистов ряд показателей, методик и формул для скрининга нутритивного статуса, до сих пор не существует единого «золотого стандарта» для оценки недоедания. Общеизвестный росто-весовой индекс не только не делает различий между жировой и мышечной массой, но также не принимает в расчёт наличие удерживаемой жидкости [3]. Более того, факторы возраста, функциональной нестабильности так же, как и невыявленные заболевания, могут влиять на нутритивный статус [4, 5].

Относительно недавно начал применяться объективный нутритивный показатель (шкала CONUT), позволяющий оценивать запасы протеина, расход калорий, состояние иммунитета у пациентов, госпитализированных с СН.

На этом основании целью нашего исследования было изучить параметры нутритивного статуса у пациентов с острыми и хроническими коронарными синдромами и симптомами сердечной недостаточности во взаимосвязи с клинико-функциональными, антропометрическими, лабораторными показателями и структурно-функциональными характеристиками сердца.

Дизайн исследования: аналитическое, одномоментное (поперечное).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное исследование 106 пациентов с острыми и хроническими коронарными синдромами и симптомами сердечной недостаточности на базе кардиологического отделения № 1 МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска. Из них мужчин – 48 человек (45,3 %).

Для определения выраженности симптомов СН использовались шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), Т. Killip, критерии клинической тяжести на основе оценки периферической перфузии и застоя лёгких по данным аускультации и обзорной рентгенографии грудной клетки. У пациентов с сохранённой и промежуточной фракцией выброса, помимо клинических симптомов

учитывались показатели N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), признаки гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка.

Клиническая характеристика обследованных представлена в таблице 1. Согласно таблице, медиана возраста обследованных пациентов составила 68 лет. Большую долю составили острые формы ишемической болезни сердца (ИБС) (включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию) – 64 человека (60,4 %). Особенности пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) без подъёма ST (всего 18 человек) явились: поступление по «Скорой» позже 1–2 суток из-за позднего обращения; коморбидность с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и другими хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ). Данной группе пациентов проводилась консервативная терапия острого коронарного синдрома без подъёма ST с учётом отсутствия показаний для чрескожного коронарного вмешательства вследствие сроков госпитализации и клинических проявлений, согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов по неотложной кардиологии (ОСНК) «Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъёма ST электрокардиограммы» (2015). Риск неблагоприятных исходов по шкале GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) в данной когорте соответствовал низкому и среднему.

Основными поводами для госпитализации пациентов с хроническими коронарными синдромами явились: в 2/3 случаев пароксизмы фибрилляции предсердий, в остальных – декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Распределение пациентов по соотношению стадий хронической сердечной недостаточности по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко: с I стадией – 24 человека (22,6 %), с IIA стадией – 38 (35,8 %), с IIB стадией – 22 (20,8 %), с III стадией – 22 (20,8 %).

Распределение пациентов по соотношению функционального класса (ФК) NYHA (Нью-Йоркской кардиологической ассоциации): с 1-м ФК – 12 человек (11,3 %), со 2-м ФК – 42 (39,6 %), с 3-м ФК – 28 (26,4 %), с 4-м ФК – 24 (22,6 %). ХСН с сохранённой фракцией выброса (ФВ) по Симпсону выявлена у 50 человек (47,2 %), ХСН с промежуточной ФВ – у 34 (32,1 %), ХСН со сниженной ФВ – у 22 (20,8 %). В группе пациентов с сохранённой и промежуточной фракцией выброса, но с высокими градациями стадии и функционального класса ХСН доминировали женщины старше 70 лет с коморбидной патологией (артериальной гипертензией (АГ), постинфарктным кардиосклерозом

(ПИК), сенильными кальцинированными пороками аортального клапана), клинически значимым уровнем N-терминального мозгового натрийуретического пептида.

При уточнении объёма и достаточности гиполипидемической терапии до госпитализации, изучаемая когорта пациентов принимала низкодозовую терапию статинами в 15 % случаев, без достижения целевых значений.

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов (n = 106)

Table 1
Clinical characteristics of the examined patients (n = 106)

Характеристики	n
Возраст, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	68 [60,5; 79,5]
Пол:	
мужчины	48 (45,3 %)
женщины	58 (54,7 %)
Нозологии:	
Острые формы ИБС (всего):	64 (60,4 %)
Инфаркт миокарда без подъёма ST, из них:	18 (17,0 %)
передний без з. Q	9 (8,5 %)
нижний без з. Q	9 (8,5 %)
Нестабильная стенокардия IIB по W. Hamm и E. Braunwald	46 (43,4 %)
Стабильные формы ИБС (всего):	42 (39,6 %)
Стенокардия напряжения 2-го и 3-го ФК	32 (30,2 %)
Постинфарктный очаговый кардиосклероз	10 (9,4 %)
Стадии ХСН по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко:	
I стадия	24 (22,6 %)
IIA стадия	38 (35,8 %)
IIB стадия	22 (20,8 %)
III стадия	22 (20,8 %)
Функциональный класс ХСН по NYHA:	
1-й функциональный класс	12 (11,3 %)
2-й функциональный класс	42 (39,6%)
3-й функциональный класс	28 (26,4 %)
4-й функциональный класс	24 (22,6 %)
Категории ХСН по фракции выброса:	
со сниженной ФВ (< 40 %)	22 (20,8 %)
с промежуточной ФВ (40–49 %)	34 (32,1 %)
с сохранённой ФВ (≥ 50 %)	50 (47,2 %)

Шкала CONUT базируется на трёх лабораторных параметрах (уровень альбумина, общее число лимфоцитов и уровень общего холестерина), которые определяются в 4 диапазонах (табл. 2).

Согласно представленной шкале, нормальный показатель (индекс 0–1) установлен у 20 человек (18,9 %), нутритивная недостаточность констатирована у 86 человек (81,1 %), при этом лёгкая степень недоедания (индекс 2–4) – у 56 (52,8 %), средняя (индекс 5–8) – у 30 (28,3 %). Никто из обследованных нами пациентов не показал индекс по шкале CONUT более 8, характеризующий тяжёлую степень недоедания.

Комплексная оценка антропометрических показателей включала: измерение индекса массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ = вес (кг)/рост (м²); окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ) и расчёт их соотношения ОТ/ОБ; калиперметрический метод определения жировой ткани и тощей массы тела по методу Durnin – Womersley в стандартных точках с помощью калипера (адипометра).

Производились расчёты креатинино-ростового индекса (КРИ) по формуле: КРИ, % = экскреция креатинина за 24 ч, мг/рост, см; тощей массы тела (ТМТ) по формуле: ТМТ (кг) = 0,029 × фактическая экскреция креатинина + 7,39; идеальной массы тела по Robson (IBW) по формуле: IBW = 52 + 1,9 × (0,394 × рост – 60) (для мужчин) и IBW = 49 + 1,7 × (0,394 × рост – 60) (для женщин); прогностический индекс гипотрофии (ПИГ) по формуле И.Е. Хорошилова (2000): ПИГ (%) = 140 – 1,5(A) – 1(ОП) – 0,5(КЖСТ) – 20(Л), где А – содержание альбумина крови (г/л); ОП – окружность плеча (см); КЖСТ – толщина кожно-жировой складки над трицепсом (мм); Л – абсолютное число лимфоцитов (10⁹/л).

Эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-эхокардиография (доплерЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом аппарате высокого/экспертного класса Samsung Medison ЕКО7 (Южная Корея) датчиком 5 мГц по стандартным методикам. Измеряли следующие показатели: размер левого предсердия максимальный (мм), размер левого предсердия минимальный (мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (см), толщина задней стенки в диастолу (см), конечно-систолический размер левого желудочка (см), конечно-диастолический размер левого желудочка (см), пиковая скорость раннего наполнения (мм/с), пиковая скорость позднего наполнения (мм/с). На основании данных ЭхоКГ и доплерЭхоКГ вычислялись следующие показатели: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г), конечно-систолический объём ЛЖ (КСОЛЖ, см³); конечно-диастолический объём ЛЖ (КДОЛЖ, см³); индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²); индекс ЛП (ИЛП, мм/м²); фракция выброса (ФВ, %); отношение пиковой скорости позднего наполнения к пиковой скорости раннего наполнения (V2/V1).

Расчёт баллов по шкале CONUT

Таблица 2

CONUT score

Table 2

Показатель	Шкала / диапазон значений			
Альбумин, мг/дл	(0) / ≥ 3,5	(2) / 3,0–3,49	(4) / 2,50–2,99	(6) / < 2,5
Общий холестерин, мг/дл	(0) / ≥ 180	(1) / 140–179	(2) / 100–139	(3) / < 100
Общее число лимфоцитов/мл	(0) / ≥ 1600	(1) / 1200–1599	(2) / 800–1199	(3) / < 800

Тест 6-минутной ходьбы выполнялся по стандартной процедуре перед выпиской в плане физической реабилитации пациентов в условиях стационара. Пациентов просили пройти в максимальном темпе по 75-метровому прямому и гладкому больничному коридору. Тест был ограничен симптоматикой, проведён под наблюдением медицинского персонала, пройденная дистанция была измерена в метрах.

Исследование N-терминального мозгового натрийуретического пропептида проводилось на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Cobas e 411» (Roche, Швейцария) с помощью набора реагентов Elecsys proBNP II фирмы Roche Diagnostics GmbH (Германия). Для подтверждения СН при остром начале симптомов или резком их нарастании принят уровень NT-proBNP > 300 пг/мл; при постепенном начале симптомов – > 125 пг/мл. Охват измерениями указанного показателя составил 75 %.

Исследование прошло предварительную этическую экспертизу и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 28.09.2018 г.). Все привлекаемые лица включались в исследование после ознакомления с информационной картой (протоколом исследования) и подписания информированного согласия.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи лицензионного пакета программ IBM SPSS Statistics 17.0 (США). Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова – Смирнова. Так как закон распределения исследуемых числовых показателей отличался от нормального, статистическая значимость различий двух независимых выборок проверяли по U-критерию Манна – Уитни, более двух – по H-критерию Краскала – Уоллеса. Для оценки сопряжённости процессов использовали корреляционный анализ с определением коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r_s). Для суждения о том, какие из независимых переменных оказывают наибольшее влияние на зависимую, проводился множественный линейный регрессионный анализ. Во всех процедурах статистического анализа уровень статистически значимости p принимался менее или равный 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно представленным в таблице 3 данным, сравнение изученных антропометрических и калипе-

рометрических показателей не выявило статистически значимой разницы в группах в зависимости от наличия нутритивной недостаточности.

Таблица 3
Антропометрические и калиперометрические показатели в зависимости от наличия нутритивной недостаточности, Me (Q₁; Q₃)

Table 3
Anthropometric and caliper measurements depending on the presence of nutritional deficiency, Me (Q1; Q3)

Показатели	CONUT (0–1) n = 20	CONUT (≥ 2) n = 86	p
Рост, см	165,5 [157,5; 170,8]	166,0 [160,5; 176,5]	0,59
Вес, кг	80,0 [64,3; 89,3]	82,0 [75,0; 90,5]	0,78
ИМТ, кг/м ²	27,1 [23,8; 32,6]	29,1 [26,4; 32,2]	0,54
ОБ, см	80,0 [68,8; 95,5]	72,0 [54,0; 92,5]	0,55
ОТ, см	101,0 [94,3; 105,0]	98,0 [90,5; 103,5]	0,26
ОТ/ОБ	1,3 [1,1; 1,5]	1,2 [1,0; 1,6]	0,74
ОП, см	28,5 [26,5; 39,5]	35,0 [30,0; 42,0]	0,19
ТКЖС лопатки, мм	29,5 [24,3; 44,3]	35,0 [30,0; 44,0]	0,22
ТКЖС плеча, мм	25,5 [21,5; 29,0]	26,0 [19,5; 33,0]	0,58
ТКЖС живота, мм	27,0 [19,0; 35,8]	29,0 [23,0; 36,0]	0,45
ТКЖС бедра, мм	26,5 [21,8; 28,5]	27,0 [22,5; 32,5]	0,38

Исходя из данных таблицы 4 следует, что в группе пациентов с наличием факта недоедания имели место статистически значимо высокие показатели фибриногена и N-терминального мозгового натрийуретического пропептида. Указанные различия были подтверждены нами при дихотомическом разделении групп в зависимости от стадии (1-я группа – I и IIa стадии и 2-я группа – IIb и III стадии) и функционального класса NYHA (1-я группа – 1-й и 2-й классы и 2-я группа – 3-й и 4-й классы) сердечной недостаточности.

Трактовка изменений компонентного состава тела показала тенденцию к росту КРИ, ПИГ у пациентов с установленным фактом недоедания (табл. 5). Тенденция к уменьшению TMT в указанной когорте может свидетельствовать о развитии синдрома гиперметаболизма

Таблица 4
Лабораторные показатели в зависимости от наличия нутритивной недостаточности, Me (Q₁; Q₃)

Table 4
Laboratory indicators depending on the availability of nutritional deficiency, Me (Q1; Q3)

Показатели	CONUT (0–1) (n = 20)	CONUT (≥ 2) (n = 86)	p
Гемоглобин, г/л	125,0 [107,0; 150,3]	124,0 [112,8; 140,0]	0,84
Мочевина, ммоль/л	4,8 [4,5; 5,9]	5,3 [4,3; 7,5]	0,27
Креатинин, мкмоль/л	75,0 [56,0; 91,5]	77,5 [71,0; 91,3]	0,25
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	80,0 [72,8; 92,3]	77,8 [58,8; 88,4]	0,26
Фибриноген, г/л	3,0 [2,9; 3,2]	4,8 [4,4; 5,3]	0,001
NT-proBNP, пг/мл	1130,4 [805,5; 1593,4]	1855,2 [1456,7; 5897,2]	0,007

Таблица 5

Оценка компонентного состава тела в зависимости от наличия нутритивной недостаточности, Me (Q₁; Q₃)

Table 5

Assessment of body composition depending on the presence of nutritional deficiency, Me (Q₁; Q₃)

Показатели, ед. изм.	CONUT (0-1) n = 20	CONUT (≥ 2) n = 86	p
IBW по Robson	58,2 [55,2; 67,2]	58,2 [54,8; 70,2]	0,61
КРИ, %	39,8 [33,0; 45,2]	43,3 [36,3; 52,5]	0,11
ТМТ, кг	10,1 [9,7; 10,6]	9,9 [9,6; 10,3]	0,32
ПИГ, %	42,5 [32,3; 45,3]	45,5 [39,3; 54,5]	0,15

(белково-энергетической недостаточности). При этом статистически значимые различия ТМТ и ПИГ были получены нами в группе пациентов с ХСН IIБ и III стадий по Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и 3–4-м функциональным классом NYHA. Медиана ПИГ в указанных когортах варьировала в пределах 54,4–59,8 %, что соответствовало тяжёлой степени гипотрофии, медиана тощей массы тела – в пределах 9,7–10,0.

Положительную корреляцию умеренной силы ($n = 86$; $0,25 < r_s < 0,75$) с индексом CONUT показали: фактическая экскреция креатинина ($r_s = 0,32$); креатинино-ростовой индекс ($r_s = 0,34$); креатинин ($r_s = 0,30$); прогностический индекс гипотрофии ($r_s = 0,46$); конечно-диастолический размер левого желудочка ($r_s = 0,32$); конечно-систолический размер левого желудочка ($r_s = 0,43$), индекс массы миокарда левого желудочка ($r_s = 0,43$), фибриноген ($r_s = 0,38$); N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид ($r_s = 0,31$). Кроме того, выявлены обратные линейные корреляции со скоростью клубочковой фильтрации ($r_s = -0,37$); фракцией выброса левого желудочка ($r_s = -0,36$); показателем теста шестиминутной ходьбы ($r_s = -0,35$). Следует отметить, что медиана теста 6-минутной ходьбы оказалась статистически значимо ниже у пациентов с нутритивной недостаточностью, соответственно 255 м и 383 м ($p = 0,002$). При сравнении трёх групп (с сохранённой, промежуточной и сниженной фракцией выброса) подтверждена статистически значимая связь ФВ левого желудочка с индексом шкалы CONUT ($\chi^2 = 9,4$; $p = 0,009$).

Множественный линейный регрессионный анализ с использованием пошагового способа введения переменных подтвердил ассоциации вышеуказанных параметров с показателем шкалы CONUT. При этом потенциальный вклад каждого из таких ассоциированных показателей, как прогностический индекс гипотрофии и ФВ по Симпсону составил 21 %. Потенциальный вклад остальных «предикторов» варьировал в пределах 9–14 %.

Наше исследование поддерживает позицию ряда авторов о том, что оценка нутритивного статуса должна стать неотъемлемым компонентом прогностического алгоритма риска смерти при сердечной недостаточности [3].

Для выявления нутритивной недостаточности мы использовали рекомендованный для рутинной клинической практики метод зареки – шкалу CONUT. Указанная шкала успешно себя зарекомендовала у пациентов, как с симптоматической (включая острую декомпенсированную) [5], так и асимптоматической сердечной недостаточностью (включая стабильные формы СН) [6]. Принимая во внимание, что большинство пациентов с острыми

и хроническими коронарными синдромами получают гиполипидемическую терапию, оценка индекса CONUT у данной категории лиц должна проводиться с учётом указанного вмешивающегося фактора. Для суждения о степени белково-энергетической недостаточности у пациентов с указанной патологией было бы целесообразно применять показатель трансферрина сыворотки крови и модифицировать оценочную шкалу CONUT с учётом факта терапии статинами.

Можно полагать, что ранняя диагностика питательного статуса и его коррекция значительно улучшат клинические (увеличение толерантности к физической нагрузке) и структурно-функциональные показатели сердца (прирост фракции выброса), а также прогноз выживаемости.

По данным М.Т. La Rovere, добавление CONUT-шкалы к комбинации оценок MAGGIC-шкалы и теста 6-минутной ходьбы значительно улучшает предсказательную точность модели [3].

М.Р. Схиртладзе и О.М. Драпкина изучили эффективность применения фармакотерапии и энтерального питания у 123 пациентов с ХСН (в том числе с сердечной кахексией). Включение нутритивной поддержки в комплексное лечение характеризовалось приростом тощей массы тела, увеличением пройденной дистанции во время теста 6-минутной ходьбы, фракции выброса левого желудочка на 11 %, ряда лабораторных показателей (альбумина, трансферрина, абсолютного числа лимфоцитов), снижением функционального класса NYHA [7].

Отсутствие соотношений между антропометрическими (индекс массы тела), калиперометрическими показателями (толщины кожно-жировых складок) и питательным статусом говорит об известной несогласованности вышеуказанных параметров. Медиана ИМТ среди пациентов с недоеданием относилась к категории избыточной массы тела, а медиана толщины кожно-жировых складок варьировала в пределах 26–35. Указанное противоречие отмечается рядом авторов [8].

Данные многоцентрового открытого эпидемиологического исследования «САТУРН II», включавшего 4989 человек (из них 3624 пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями), также свидетельствуют о низкой чувствительности индекса массы тела в отношении выявления гипотрофии (в том числе сердечной кахексии), что говорит о скрытом характере мальнутриции у пациентов с ХСН. Авторы также показали зависимость тощей массы тела от продолжительности ХСН и её функционального класса, уровня общего холестерина, С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО-α), а также эффективности медикаментозной терапии. Предпринятые

усилия по нутритивной поддержке пациентов 3–4-го ФК ХСН олигомерной питательной смесью «ПЕПТАМЕН» привели к положительной динамике прироста 6-минутного теста, тощей массы тела, уменьшению количества госпитализаций и смертности [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интегральный анализ показателей нутритивного статуса выявил нарастание признаков мальнутриции по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Патологические эффекты нутритивной недостаточности ассоциируются с нарушением систолической функции левого желудочка, снижением толерантности к физической нагрузке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lin H, Zhang H, Lin Z, Li X, Kong X, Sun G. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(5): 549-565. doi: 10.1007/s10741-016-9540-0
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал.* 2017; (1): 7-81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
3. La Rovere MT, Maestri R, Olmetti F, Paganini V, Riccardi G, Riccardi R, et al. Additional predictive value of nutritional status in the prognostic assessment of heart failure patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27(3): 274-280. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.009
4. Sargento L, Longo S, Lousada N, dos Reis RP. The importance of assessing nutritional status in elderly patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11(2): 220-226. doi: 10.1007/s11897-014-0189-5
5. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol.* 2013; 62(5): 307-313. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.05.007
6. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, et al. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: a report from the CHART-2 Study. *Circ J.* 2015; 77(9): 2318-2326. doi: 10.1253/circj.13-0127
7. Схиртладзе М.Р., Драпкина О.М. Трофологический статус у больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффективная фармакотерапия. 2011; (16): 44-48.

8. Gastelurrutia P, Lupón J, Domingo M, Ribas N, Noguero M, Martinez C, et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2011; 108(8): 1166-1170. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.020

9. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Былова Н.А. Распространённость, клиническая значимость гипотрофии и эффективность нутритивной поддержки у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; (2): 22-33.

REFERENCES

1. Lin H, Zhang H, Lin Z, Li X, Kong X, Sun G. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(5): 549-565. doi: 10.1007/s10741-016-9540-0
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2017; (1): 7-81. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81 (In Russ.)
3. La Rovere MT, Maestri R, Olmetti F, Paganini V, Riccardi G, Riccardi R, et al. Additional predictive value of nutritional status in the prognostic assessment of heart failure patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017; 27(3): 274-280. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.009
4. Sargento L, Longo S, Lousada N, dos Reis RP. The importance of assessing nutritional status in elderly patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11(2): 220-226. doi: 10.1007/s11897-014-0189-5
5. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, Kadowaki S, Otaki Y, Nishiyama S, et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol.* 2013; 62(5): 307-313. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.05.007
6. Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, et al. Prognostic impact of nutritional status in asymptomatic patients with cardiac diseases: a report from the CHART-2 Study. *Circ J.* 2015; 77(9): 2318-2326. doi: 10.1253/circj.13-0127
7. Skhirtladze MR, Drapkina OM. Trophological status in patients with chronic heart failure. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011; (16): 44-48. (In Russ.)
8. Gastelurrutia P, Lupón J, Domingo M, Ribas N, Noguero M, Martinez C, et al. Usefulness of body mass index to characterize nutritional status in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2011; 108(8): 1166-1170. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.020
9. Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Bylova NA. The prevalence, clinical significance of malnutrition and the effectiveness of nutritional support in patients with chronic heart failure. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2009; (2): 22-33. (In Russ.)

Сведения об авторах

Бастриков Олег Юрьевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: obastrikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5430-0274>

Харламова Ульяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, скорой и неотложной медицинской помощи, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: top120@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2421-5797>

Захарова Алла Ивановна – заведующая кардиологическим отделением № 1 МАУЗ Ордена «Знак Почёта» Городская клиническая больница № 8, e-mail: gkb8@uzag74.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2731-7238>

Припадчев Евгений Александрович – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: natali301071@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8897-6029>

Шахов Сергей Андреевич – студент 6-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: Ruslan-1997.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6690-5406>

Information about the authors

Oleg Yu. Bastrikov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Advanced Level Therapy, South Ural State Medical University, email: obastrikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5430-0274>

Ul'iana V. Kharlamova – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Life Safety, Emergency Medicine and Emergency Medical Care, South Ural State Medical University, e-mail: top120@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2421-5797>

Alla I. Zakharova – Head of Cardiology Department N 1, Municipal Hospital N 8, e-mail: gkb8@uzag74.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2731-7238>

Evgeniy A. Pripadchev – Student at the Medical Faculty, South Ural State Medical University, e-mail: natali301071@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8897-6029>

Sergey A. Shakhov – Student at the Medical Faculty, South Ural State Medical University, e-mail: Ruslan-1997.ru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6690-5406>

Вклад авторов:

Бастриков О.Ю. – формулировка научного вопроса, разработка дизайна исследования, статистические расчёты, написание статьи.

Харламова У.В. – помощь в написании статьи, написание доклада.

Захарова А.И. – подбор пациентов, подписание информированного согласия пациентов, организационные вопросы, помощь в написании статьи.

Припадчев Е.А. – разработка базовой анкеты, набор материала, анкетирование, калиперометрия, обработка анкет и занесение данных в таблицы Excel, литературный обзор и перевод зарубежных статей.

Шахов С.А. – набор материала, анкетирование, антропометрия, калиперометрия, тест 6-минутной ходьбы, обработка анкет и занесение данных в таблицы Excel.

Статья получена: 12.05.2019. Статья принята: 14.06.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 12.05.2019. Accepted: 14.06.2020. Published: 26.08.2020.

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.3

Частота полиморфизма генов цитокинов у доношенных новорождённых детей с гипоксическими событиями

Панова М.С., Панченко А.С., Пушкарев Б.С.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Панова Марина Сергеевна, e-mail: merik2002@mail.ru

Резюме

Обоснование. Гипоксическое поражение головного мозга у новорождённых является весьма актуальной проблемой, данная патология сложно поддаётся профилактике, а в будущем проявляется разнообразными неврологическими последствиями. В нейроразвитии участвуют различные механизмы, большой интерес на сегодняшний день представляют цитокины, а также гены, контролирующие их активность. Однако в литературе имеется мало данных о их роли в качестве предикторов поражения головного мозга у детей после перенесённой гипоксии.

Цель исследования. Выявить частоту полиморфизма генов цитокинов: интерлейкин (Ил)-1 β (C-511T), Ил-1 β (C3953T), Ил-4(C589T), Ил-6(C174G), Ил-10(C819T), Ил-10(G1082A) у новорождённых с гипоксическими событиями.

Материалы и методы. В исследование включены 128 доношенных новорождённых с гипоксическими событиями: первая группа (48 детей) – новорождённые, испытавшие хроническую внутриутробную гипоксию (ХВУГ), вторая группа (80 детей) – новорождённые, родившиеся в асфиксии. Контрольная группа (52 ребёнка) – дети, родившиеся без асфиксии и не страдавшие от ХВУГ. Проведён ретроспективный анализ историй болезни. Материал для молекулярно-генетического анализа – образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов пуповинной крови реагентами «ДНК-Экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва).

Результаты. У детей, рождённых в асфиксии, преобладала аллель Т Ил-1 β (C-511T) по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$). В группе новорождённых, перенёвших ХВУГ, преобладали генотип ТТ ($p = 0,04$) и аллель Т Ил-1 β (C-511T) ($p = 0,01$) по сравнению с группой контроля. В этой же исследуемой группе при изучении полиморфизма гена Ил-1 β преобладала аллель Т ($p = 0,03$) в точке C3953T, в отличие от группы контроля.

Заключение. Вследствие того, что цитокины являются частью каскада реакций, приводящих к вторичному повреждению головного мозга, при воздействии гипоксии, выявленные повышенные частоты носительства генотипов Ил-1 β -511ТТ и Ил-1 β -3953ТТ, аллелей Ил-1 β -511Т и Ил-1 β -3953Т у новорождённых перенёвших асфиксию и хроническую внутриутробную гипоксию увеличивают риски возникновения нейроразвития.

Ключевые слова: генетический полиморфизм; интерлейкины; асфиксия; внутриутробная гипоксия

Для цитирования: Панова М.С., Панченко А.С., Пушкарев Б.С. Частота полиморфизма генов цитокинов у доношенных новорождённых детей с гипоксическими событиями. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 21-27. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.3

Frequency of Cytokine Gene Polymorphism in Full-Term Newborns with Hypoxic Events

Panova M.S., Panchenko A.S., Pushkarev B.S.

Chita State Medical Academy (Gorkogo str. 39A, Chita 672000, Russian Federation)

Corresponding author: Marina S. Panova, e-mail: merik2002@mail.ru

Abstract

Background. An infant brain damage is an extremely urgent problem, this pathology is difficult to prevent, and subsequently it manifests itself with a variety of neurological consequences. Various mechanisms are involved in neurodamage; cytokines, as well as genes that control their activity, are under a great concern today. However, there is little data about their role as predictors of the brain damage among children after hypoxia.

Aim of the research. To identify the frequency of cytokine gene polymorphism: interleukin (IL)-1 β (C-511T), IL-1 β (C3953T), IL-4(C589T), IL-6(C174G), IL-10(C819T), IL-10(G1082A) among newborns with hypoxic events.

Materials and methods. The study involved 128 full-term newborn patients with hypoxic events: the first group ($n = 48$) included newborns who experienced chronic intrauterine hypoxia (CVH), the second group ($n = 80$) included newborns born in asphyxiation. Control group (52) included babies born without asphyxia and not suffering from CVH. A retrospective analysis of case-records was carried out. The material for molecular genetic analysis was DNA

samples isolated from umbilical cord blood leukocytes using DNA Express Blood reagents (Scientific and Production Company LITECH, Moscow).

Results. Compared to the control group ($p = 0.03$) children born in asphyxia had their T allele IL-1 β (C-511T) prevailed. The group of newborn who had CVH had their TT genotype ($p = 0.04$) and the T IL-1 β allele (C-511T) ($p = 0.01$) prevailed compared to the control group. In the same study group while studying the polymorphism of the IL-1 β gene, the T allele ($p = 0.03$) at the point C3953T prevailed, in contrast to the control group.

Conclusion. Due to the fact that cytokines are part of a reaction cascade leading to the secondary brain damage, under the action of hypoxia, it was found that among newborns undergoing asphyxia and chronic intrauterine hypoxia the increased frequencies of carriage of IL-1 β -511TT and IL-1 β -3953TT genotypes, and IL-1 β -511T and IL-1 β -3953T alleles increase the risk of neurodamage.

Key words: genetic polymorphism; interleukins; asphyxia; intrauterine hypoxia

For citation: Panova M.S., Panchenko A.S., Pushkarev B.S. Frequency of Cytokine Gene Polymorphism in Full-Term Newborns with Hypoxic Events. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 21-27. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.3

ОБОСНОВАНИЕ

По данным ВОЗ, существенная часть случаев смерти в мире в период новорожденности имеет три причины: преждевременные роды (29 %), асфиксия (23 %) и тяжёлые инфекционные заболевания (пневмония и сепсис) в 25 % случаях [1]. Несмотря на совершенствование оказания медицинской помощи беременным женщинам и новорожденным, анте- и интранатальная гипоксия плода в Российской Федерации является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [2]. Причин асфиксии новорожденного много: отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, патологическое течение беременности, внутриутробные инфекции, осложнения во время родов и др. [2, 4]. Оценка 4–7 баллов через 1 минуту после рождения соответствует средней и умеренной асфиксии при рождении (P21.1), 0–3 балла через 1 минуту после рождения – тяжёлой асфиксии (P21.0) [2]. Патологическое течение беременности, родов и/или рождение ребёнка в асфиксии может привести к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). ГИЭ (P91.6) развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, наступивших в результате асфиксии при рождении. Степень тяжести ГИЭ определяется по модифицированной шкале H. Sarnat, M. Sarnat (1976) в модификации B. Stoll, R. Kliegman (2004) [3, 5]. ГИЭ остаётся одной из самых актуальных проблем неонатологии и педиатрии ввиду высокого риска развития тяжёлых неврологических нарушений в будущем и летального исхода. По мировым статистическим данным, частота тяжёлой ГИЭ у новорожденных детей составляет от 0,37 до 3 на 1000 родившихся живыми [3, 6, 7]. Согласно другим литературным источникам, частота встречаемости ГИЭ среди доношенных новорожденных составляет от 2 до 9 случаев на 1000, ассоциируясь не только с высокой летальностью, но и с развитием в 25–30 % случаях таких последствий, как детский церебральный паралич (ДЦП), эпилепсия, поведенческие и речевые нарушения, синдром дефицита внимания, гиперреактивность [5, 6, 7]. Церебральная ишемия (P91.0) ставится по истечении раннего неонатального периода и в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» степень церебральной ишемии определяется выраженностью неврологических нарушений, а также характером и распространённостью структурно-морфологических изменений вещества головного мозга [3, 5].

Возникшая гипоксия у новорожденных детей может инициировать воспалительную реакцию. Активирован-

ные микроглиальные клетки и астроциты продуцируют различные иммуноактивные молекулы. В иммунных реакциях основная роль принадлежит цитокинам, условно их можно подразделить на провоспалительные и противовоспалительные [8]. В настоящее время в науке много внимания уделяется изучению генов, которые контролируют активность цитокинов. Эти гены обладают высокой степенью полиморфизма [9]. Данные о полиморфизме генов цитокинов в настоящее время позволяют судить об их тесной ассоциации с различными заболеваниями нервной системы у новорожденных: церебральной ишемии, перивентрикулярной лейкомаляцией и т. п. У детей старшего возраста носительство полиморфизма генов цитокинов ассоциируется с риском возникновения ДЦП, синдрома дефицита внимания, спастической тетраплегии и других неврологических расстройств [9, 10, 11]. Однако полиморфизм генов цитокинов в группах доношенных новорожденных, которые перенесли гипоксию (как хроническую внутриутробную, так и острую в родах), практически не изучен. В большинстве случаев генетическое исследование проводилось у детей, уже имеющих неврологические диагнозы, поэтому важна ранняя лабораторная диагностика на предмет предрасположенности к патологии ЦНС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту генетического полиморфизма цитокинов *Ил-1 β (C-511T)*, *Ил-1 β (C3953T)*, *Ил-4(C589T)*, *Ил-6(C174G)*, *Ил-10(C819T)*, *Ил-10(G1082A)* у новорожденных с гипоксическими событиями и у детей, не испытывавших гипоксию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 128 доношенных новорожденных детей с гипоксическими событиями. Дети родились в Забайкальском крае (г. Чита) в Перинатальном центре краевой клинической больницы и Забайкальском краевом перинатальном центре. Ретроспективно проанализированы истории развития новорожденных детей.

Критериями включения в клиническое исследование являлись:

- доношенность;
- патогномоничные признаки хронической гипоксии плода и асфиксии при рождении;
- информированное добровольное согласие родителей на участие в исследовании. В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), требованиями биомедицинской этики, для проведения исследования у законных пред-

ставителей детей было взято информированное согласие на анализ истории их болезни, забор и исследование пуповинной крови.

Критерии исключения:

- недоношенность;
- наличие генерализованных инфекций;
- наличие хромосомных и генетических заболеваний;
- отказ родителей от участия в исследовании.

Дети были разделены на две группы: первая группа ($n = 48$) – новорождённые, испытавшие ХВУГ, вторая группа ($n = 80$) – новорождённые, родившиеся в асфиксии. Критериями включения в 1-ю группу исследования явились хроническая внутриутробная гипоксия плода, зафиксированная во время беременности, < 8 баллов по данным кардиоотографии (КТГ) (тахикардия плода, наличие децелераций, монотонный низковариабельный ритм, единичные акцелерации или их отсутствие), данные биофизического профиля плода (суммарная оценка < 8 баллов), ультразвуковой доплерографии (нарушение маточно-плацентарного кровотока 1В 2 ст.), средняя оценка по шкале Апгар $8,45 \pm 0,61$ балла. Критериями включения во 2-ю группу являлись оценка по шкале Апгар 7 баллов и ниже на первой минуте жизни (средняя оценка – $5,22 \pm 1,54$ балла), наличие ацидоза и дефицита оснований, отклонения в неврологическом статусе. Терапевтическая гипотермия детям не проводилась, на момент исследования оборудование для проведения данного лечения отсутствовало. Контрольную группу (третью) составили 52 доношенных новорождённых со средней оценкой по шкале Апгар $8,81 \pm 0,69$ и отсутствием данных о перенесённой внутриутробной гипоксии. Дети 1-й группы рождены на сроке гестации $38,77 \pm 1,16$ недели, с массой тела $3243,8 \pm 535,1$ г, длиной $51,1 \pm 2,9$ см, дети 2-й группы рождены на сроке гестации $39,5 \pm 2,14$ недели, с массой тела $3135,3 \pm 543,9$ г, длиной $50,9 \pm 2,79$ см, младенцы контрольной группы рождены на сроке гестации $39,6 \pm 0,84$ недели, с массой тела $3401,4 \pm 422,1$ г, длиной $51,87 \pm 1,94$ см.

Диагноз гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) установлен на основании комплекса анамнестических данных (особенностей течения беременности и родов, внутриутробного состояния плода, пособия в родах, медикаментозной терапии матери во время беременности и в родах, оценки состояния младенца по шкале Апгар при рождении) и анализа динамики клинических симптомов у ребёнка. Клиническая диагностика ГИЭ основана на использовании клинических классификаций и стандартных неврологических шкал, которые позволяют разграничить нормальный и девиантный неврологический статус. Диагноз был установлен согласно «Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорождённых» (2000), степень тяжести ГИЭ определялась по модифицированной классификации Н. Sarnat и М. Sarnat (1976) в модификации В. Stoll и R. Kliegman (2004) [3, 5].

В первой группе диагноз ГИЭ II степени был выставлен в одном случае (2,08%), 12 детей (25%) не имели патологической неврологической симптоматики, остальные новорождённые имели клинические признаки I степени ГИЭ. Диагноз ГИЭ II степени был выставлен 18 детям (22,5%) 2-й группы, остальные дети имели клинические признаки ГИЭ I степени. В контрольной группе у 52% детей не было какой-либо неврологической симптоматики,

48% имели транзиторный характер отклонения в неврологическом статусе и к концу раннего неонатального периода имели физиологический неврологический статус.

Метод исследования – полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени, а также с помощью электрофореза в агарозном геле с последующей визуализацией результата в ультрафиолетовом свете. Использовались комплекты SNP-наборов, соответствующих заявленному полиморфизму *Ил-1 β (C-511T)*, *Ил-1 β (C3953T)*, *Ил-4(C589T)*, *Ил-6(C174G)*, *Ил-10(C819T)*, *Ил-10(G1082A)* (НПФ «Литех», Москва).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакетов программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Риск развития событий оценивали по отношению шансов (odds ratio (OR)) с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ), также использовался критерий χ^2 . Статистически значимые различия рассматривались при значении уровня $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении генетического исследования обнаружены все искомые мутации как в гомо-, так и в гетерозиготном состоянии. У здоровых детей отклонение от закона Харди – Вайнберга выявлено для SNP *Ил-10(G1082A)* и *Ил-4(C589T)*.

У новорождённых, перенёвших ХВУГ, преобладали генотип ТТ ($p = 0,04$) и аллель Т *Ил-1 β (C-511T)* ($p = 0,01$) по сравнению с группой контроля (табл. 1). Относительная вероятность выявления аллеля *Ил-1 β -511T* и генотипа *Ил-1 β -511TT* у детей, перенёвших внутриутробную гипоксию, в сравнении со здоровыми детьми, была выше в 2 раза.

В этой же группе исследуемых при изучении полиморфизма гена *Ил-1 β* преобладал аллель Т ($p = 0,03$) в точке *C3953T*, в отличие от группы контроля. Относительная вероятность выявления аллеля *Ил-1 β -3953T* у детей, перенёвших ХВУГ, в сравнении со здоровыми, была выше в 2,33 раза.

У детей, рождённых в асфиксии преобладал аллель Т *Ил-1 β (C-511T)* по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$) (табл. 2). Относительная вероятность же выявления аллеля *Ил-1 β -31T* у детей, рождённых в асфиксии, в сравнении со здоровыми, была выше в 1,72 раза. Относительная вероятность выявления генотипа *Ил-1 β -511TT* у таких детей была в 1,69 раза выше.

ОБСУЖДЕНИЕ

В развитии ГИЭ выделены две фазы: первичного и вторичного нейроповреждения. Развивающееся в момент воздействия асфиксии первичное повреждение характеризуется необратимой гибелью клеток головного мозга, а его объём зависит от того, как долго было действие гипоксии. Повреждение вторичное возникает в фазу реоксигенации – реперфузии через 2–12 часов после первичного повреждения нервной ткани. В эту фазу активизируется ряд патогенетических механизмов с выбросом свободных радикалов, возникновением кальциевого и глутаматного стресса, асептического воспаления, активацией апоптоза, что приводит к увеличению объёма повреждения нейронов ЦНС и ухудшению прогноза для жизни и здоровья [3–5]. Исследования показывают, что цитокины – неотделимая часть потока реакций, которые входят в состав многообразной биосистемы – цитокиновой сети, которая представляет собой

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у детей, испытавших хроническую внутриутробную гипоксию, и детей контрольной группы

Table 1

The frequency of alleles and genotypes of the studied polymorphisms in children who have experienced chronic intrauterine hypoxia and children in the control group

Полиморфизм	Генотип, аллель	Частота аллеля, генотипа		P	χ ²	OR [95% ДИ]
		ХВУГ (n = 48)	Контрольная группа (n = 52)			
<i>Ил-1β(C-511T)</i>	C/C	6 (12,5 %)	17 (32,6 %)	0,04	6,33	0,29 [0,1–0,82]
	C/T	24 (50,0 %)	23 (44,2 %)			1,26 [0,57–2,77]
	T/T	18 (37,5 %)	12 (23,0 %)			2,0 [0,83–4,77]
	C	36 (0,375)	57 (0,548)			0,49 [0,28–0,87]
<i>Ил-1β(C3953T)</i>	T	60 (0,625)	47 (0,451)	0,01	6,01	2,02 [1,14–3,55]
	C/C	27 (56,2 %)	31 (59,6 %)			0,87 [0,39–1,92]
	C/T	14 (29,16 %)	16 (30,7 %)			0,74 [0,41–2,32]
	T/T	7 (14,58 %)	5 (9,6 %)			1,6 [0,47–5,55]
<i>Ил-4(C589T)</i>	C	68 (0,708)	78 (0,75)	0,03	4,28	0,81 [0,43–1,51]
	T	42 (0,292)	26 (0,25)			2,33 [1,28–4,25]
	C/C	5 (10,4 %)	9 (17,3 %)			0,55 [0,17–1,79]
	C/T	40 (83,3 %)	37 (71,1 %)			0,35 [0,77–5,33]
<i>Ил-6(C174G)</i>	T/T	3 (6,2 %)	6 (11,5 %)	0,91	0,01	0,51 [0,12–2,16]
	C	50 (0,520)	55 (0,529)			0,96 [0,55–1,68]
	T	46 (0,480)	49 (0,471)			1,03 [0,59–1,80]
	C/C	6 (12,5 %)	11 (21,1 %)			0,53 [0,39–2,93]
<i>Ил-10(C819T)</i>	C/G	25 (52,0 %)	23 (44,2 %)	0,49	1,42	1,37 [0,62–3,01]
	G/G	17 (35,4 %)	18 (34,6 %)			1,03 [0,45–2,35]
	C	37 (0,385)	45 (0,433)			0,82 [0,46–1,44]
	G	59 (0,615)	59 (0,567)			1,21 [0,69–2,14]
<i>Ил-10(G1082A)</i>	C/C	22 (45,8 %)	27 (51,9 %)	0,48	1,44	0,78 [0,35–1,72]
	C/T	20 (41,6 %)	22 (42,3 %)			0,97 [0,44–2,15]
	T/T	6 (12,5 %)	3 (5,7 %)			2,33 [0,55–9,90]
	C	64 (0,667)	76 (0,730)			0,73 [0,40–1,35]
<i>Ил-10(G1082A)</i>	T	32 (0,333)	28 (0,270)	0,32	0,97	1,35 [0,74–2,48]
	G/G	22 (45,8 %)	21 (40,3 %)			1,24 [0,56–2,76]
	G/A	22 (45,8 %)	21 (40,3 %)			1,24 [0,56–2,76]
	A/A	4 (8,3 %)	10 (19,2 %)			0,38 [0,11–1,31]
<i>Ил-10(G1082A)</i>	G	66 (0,688)	63 (0,606)	0,22	1,45	1,43 [0,79–2,56]
	A	30 (0,312)	41 (0,394)			0,69 [0,39–1,25]

Примечание. Курсивом помечена статистически значимая вариабельность носительства аллелей в группах.

систему полипептидных молекул, регулирующих многие жизненно важные процессы в организме, защитные реакции против патогенов и восстановление гомеостаза [12]. Астроциты и активированные микроглиальные клетки выделяют различные иммуноактивные молекулы, такие как цитокины, факторы роста и хемоаттрактанты. *Ил-1β* синтезируется дендритными клетками, макрофагами, моноцитами, В-лимфоцитами эпителиальными, эндотелиальными, гладкомышечными клетками сосудов, НК-клетками. Сосудистые эндотелиальные клетки под влиянием данного цитокина высвобождают полипептиды, стимулирующие пролиферацию, клеточную миграцию и вызывающие освобождение медиаторов воспаления сосудов. В условиях повышенного уровня

цитокинов, данный механизм очень часто приводит к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. После первичного гипоксического повреждения *Ил-1β*, высвобождаясь в головном мозге, играет весомую роль в повреждении мозга, способствует выработке оксида азота (одного из основных регуляторов тонуса сосудов мозга) [12–14]. *Ил-6* – провоспалительный цитокин, основными биологическими действиями которого являются индукция восстановительных механизмов и активация иммунной защиты. Его продуцируют клетки эндотелия, а также Т-лимфоциты, микроглия, астроциты и макрофаги. Установлена связь между повышенным уровнем *Ил-6* у новорождённых после перенесённой асфиксии в родах и тяжёлым поражением ЦНС с судорожным синдромом

Таблица 2
Частота встречаемости аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов у детей, рождённых в асфиксии, и детей контрольной группы

Table 2
The frequency of alleles and genotypes of the studied polymorphisms in children born in asphyxia and children in the control group

Полиморфизм	Генотип, аллель	Частота аллеля, генотипа		P	χ ²	OR [95% ДИ]
		Асфиксия (n = 80)	Контрольная группа (n = 52)			
Ил-1β(C-511T)	C/C	13 (16,2 %)	17 (32,6 %)	0,07	5,1	0,37 [0,16–0,86]
	C/T	40 (50,0 %)	23 (44,2 %)			1,26 [0,62–2,54]
	T/T	27 (33,7 %)	12 (23,0 %)			1,69 [0,76–3,75]
	C	66 (0,413)	57 (0,548)	0,03	4,65	0,57 [0,35–0,95]
	T	94 (0,587)	47 (0,452)			1,72 [1,05–2,83]
Ил-1β(C3953T)	C/C	49 (61,2 %)	31 (59,6 %)	0,78	0,47	1,07 [0,52–2,18]
	C/T	21 (26,2 %)	16 (30,7 %)			0,80 [0,37–1,73]
	T/T	10 (12,5 %)	5 (9,6 %)			1,34 [0,43–4,17]
	C	119 (0,743)	78 (0,75)	0,91	0,01	0,96 [0,54–1,70]
	T	41 (0,257)	26 (0,25)			0,51 [0,26–1,00]
Ил-4(C589T)	C/C	22 (10,2 %)	9 (17,3 %)	0,06	5,6	1,81 [0,75–4,32]
	C/T	56 (87,3 %)	37 (71,1 %)			0,94 [0,43–2,03]
	T/T	2 (2,5 %)	6 (11,5 %)			0,19 [0,03–1,01]
	C	100 (0,625)	55 (0,528)	0,12	2,4	1,48 [0,90–2,45]
	T	60 (0,375)	49 (0,472)			0,67 [0,40–1,11]
Ил-6(C174G)	C/C	13 (16,2 %)	11 (21,1 %)	0,40	1,82	0,72 [0,29–1,76]
	C/G	45 (56,2 %)	23 (44,2 %)			1,62 [0,80–3,27]
	G/G	22 (27,5 %)	18 (34,6 %)			0,71 [0,33–1,52]
	C	71 (0,443)	45 (0,432)	0,86	0,03	1,04 [0,63–1,72]
	G	89 (0,557)	59 (0,568)			0,95 [0,58–1,57]
Ил-10(C819T)	C/C	39 (48,7 %)	27 (51,9 %)	0,68	0,74	0,88 [0,43–1,77]
	C/T	33 (41,25 %)	22 (42,3 %)			0,95 [0,47–1,94]
	T/T	8 (10 %)	3 (5,7 %)			1,81 [0,45–7,18]
	C	111 (0,693)	76 (0,730)	0,51	0,41	0,83 [0,48–1,44]
	T	49 (0,307)	28 (0,270)			1,19 [0,69–2,07]
Ил-10(G1082A)	G/G	26 (32,5 %)	21 (40,3 %)	0,59	1,03	0,71 [0,34–1,46]
	G/A	39 (48,7 %)	21 (40,3 %)			1,40 [0,69–2,84]
	A/A	15 (18,7 %)	10 (19,2 %)			0,96 [0,39–2,35]
	G	91 (0,568)	63 (0,606)	0,55	0,35	0,85 [0,51–1,41]
	A	69 (0,432)	41 (0,394)			1,16 [0,70–1,92]

Примечание. Курсивом помечена статистически значимая варибельность носительства аллелей в группах.

[14]. Совокупность многих литературных источников говорит о том, что уровни Ил-1β и Ил-6 в мозге отражают его степень гипоксически-ишемического поражения [12, 14, 15]. Ил-4 подавляет активность макрофагов в процессе биосинтеза ими цитокинов – Ил-1β, ФНО-α, Ил-6, т. е. оказывает противовоспалительный эффект [12]. Ил-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, экспрессия к рецепторам которого в клетках головного мозга способствует сохранению нейронов путём препятствия апоптозу этих клеток, низкому уровню провоспалительных цитокинов и оксида азота. При нейродегенеративных заболеваниях он снижает выраженность деструктивного процесса [16, 17].

Гены, контролирующие активность цитокинов, представляют большой интерес для изучения. Они могут быть

использованы в качестве дополнительных параметров для диагностирования (уточнения) заболеваний, поскольку последние полученные данные предполагают тесную связь полиморфизмов генов и разнообразной патологией (в том числе поражение ЦНС). Так, у новорождённых с ГИЭ была отмечена мутация Ил1β-C511T, C3954T [10]. M.L. Gabriel et al. в 2016 г. обнаружил взаимосвязь между SNP Ил1β – Ил-1β-C-511T и развитием у младенцев перивентрикулярной лейкомаляции [10]. Соответственно, можно предположить, что у детей с гипоксическим повреждением головного мозга, которые являются носителем полиморфизма гена Ил-1β, имеет место повышенная экспрессия, что приводит к усугублению повреждения ЦНС и возникновению более тяжёлых неврологических расстройств.

Полиморфные варианты генов *Ил-4(C589T)*, *Ил-6(C174G)*, *Ил-10(C819T)*, *Ил-10(G1082A)* статистически значимо не различались в нашем исследовании, однако по данным литературы они также могут влиять на возникновение и течение патологических процессов. Так, у недоношенных детей с гипоксическим поражением головного мозга выявлено преобладание аллельного варианта *Ил-6-C-174G*. У носителей генетических полиморфизмов гена *Ил-6* были отмечены наличие когнитивных нарушений и слабоумия [18]. Наличие SNP гена *Ил-6* у детей предрасполагает к развитию ДЦП [19]. В исследовании M.L. Gabriel et al. (2016) выявлена ассоциация между полиморфизмом *Ил-10 – 1082G/A* и риском развития перивентрикулярной лейкомаляции [10]. В другом исследовании выявлена связь между носительством полиморфизма *Ил-10* и риском развития ДЦП [20]. Роль полиморфизма *Ил-4* у детей с гипоксическим поражением головного мозга не была изучена. Есть ряд исследований, проведённых во взрослой популяции. Так, наличие полиморфизма гена *Ил-4* по аллелям *-590C* и *-1098G* повышает риск развития такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера [21], а наличие генотипов *CC* и *CT* повышает вероятность возникновения инфаркта головного мозга [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с гипоксическими событиями выявлены все вариации генетического полиморфизма цитокинов, большая часть которых в носительстве подчинено равновесию Харди – Вайнберга. Повышенные частоты носительства генотипов *Ил-1β-511TT* и *Ил-1β-3953TT*, аллелей *Ил-1β-511T* и *Ил-1β-3953T*, обнаруженные в нашем исследовании у новорождённых перенёвших асфиксию и хроническую внутриутробную гипоксию, указывают на возможное их участие в активировании воспаления в головном мозге, ведущее к нейрповреждению, прогнозируя течение заболевания. Всё вышесказанное позволяет сделать вывод, что формирование исходов поражения головного мозга и его прогрессирование зависит не только от выраженности нарушения мозгового кровотока, процессов анаэробного гликолиза и гемостатических изменений, но и от усиленной выработки провоспалительных интерлейкинов, в том числе и генетически обусловленной.

Таким образом, исследование частоты аллелей и генотипов генетического полиморфизма цитокинов у детей с гипоксическими событиями позволит выявить вероятную предрасположенность к развитию патологии со стороны нервной системы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремина О.В., Долгушина Н.В., Баев О.Р. Клинико-экономическая эффективность прямой электрокардиографии с st-анализом в оценке состояния плода. *Акушерство и гинекология*. 2016; (4): 49-55. doi: 10.18565/aig.2016.4.49-55
2. Байбарина Е.Н. (ред.) *Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале*. М.: Министерство здравоохранения РФ; 2020. Режим доступа: <https://mz19.ru/upload/iblock/e29/Methodicheskoe-pismo-Reanimatsiya-i-stabilizatsiya-sostoyaniya-novorozhdennykh-detey-v-rodilnom-zale.pdf>
3. Буров А.А., Горев В.В., Горелик К.Д., Дегтярева М.Г., Ионов О.В., Карпова А.Л., и др. Терапевтическая гипотермия

у новорожденных детей (клинические рекомендации 2019). В: Иванов Д.О. (ред.) *Руководство по перинатологии*. Т. 2. М.: Информ-Навигатор; 2019. 103-111.

4. Шабалов Н.П. *Неонатология*. Т.1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
5. Барышева А.Ю. (ред.) *Неотложные состояния у новорожденных детей. руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
6. Placha K, Luptakova D, Baciak L, Ujhazy E, Juranek I. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. *Neuro Endocrinol Lett*. 2016; 37(2): 79-96.
7. Петренкова Н.С., Сергеева В.А., Пахомов Д.А. Гемодинамические паттерны у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией при проведении терапевтической гипотермии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; (2): 72-77.
8. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, et al. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Cytokine*. 2018; 111: 119-124. doi: 10.1016/j.cyt.2018.08.011
9. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(2): 103-108. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108
10. Gabriel ML, Braga FB, Cardoso MR, Lopes AC, Piatto VB, Douza AS. The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Inflamm Res*. 2016; 9: 59-67. doi: 10.2147/JIR.S103697
11. Merino ST, Bonilla MRT, Chavez BAL, Fong DM, Barrios JAG. Functional polymorphism of the interleukin1-beta gene promoter is associated with increased risk for cerebral palsy in Mexican children with perinatal hypoxia-ischemia antecedents. *J Neonatal Biol*. 2015; 4(1): 166. doi: 10.4172/2167-0897.1000167
12. Симбирцев А.С. *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека*. СПб.: Фолиант; 2018.
13. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 18. doi: 10.3389/fncel.2015.00018
14. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2018; 194: 67-75. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060
15. Якорнова Г.В., Ремизова И.И., Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С. Динамика провоспалительных цитокинов у детей, родившихся у женщин с осложненной беременностью, в зависимости от течения раннего периода адаптации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(4): 50-56.
16. Belisário AR, Sales RR, Toledo NE, Velloso-Rodrigues C, Silva CM, Viana MB. Interleukin-10 haplotypes are not associated with acute cerebral ischemia or high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017; 39(2):108-114. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.09.017
17. Cruz Y, García EE, Gálvez JV, Arias-Santiago SV, Carvajal HG, Silva-García R, et al. Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inducers of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2018; 13(10):1743-1752. doi: 10.4103/1673-5374.238615
18. Chae JW, Ng T, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Ho HK, et al. Impact of TNF-α(rs1800629) and IL-6 (rs1800795) polymorphisms on cognitive impairment in Asian breast cancer patients. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164204. doi: 10.1371/journal.pone.0164204
19. Bi D, Chen M, Zhang X, Wang H, Xia L, Shang Q, et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 100. doi: 10.1186/1742-2094-11-100
20. Xia L, Chen M, Bi D, Song J, Zhang X, Wang Y, et al. Combined analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and protein expression in children with cerebral palsy. *Front Neurol*. 2018; 9: 182. doi: 10.3389/fneur.2018.00182
21. Li W, Qian X, Teng H, Ding Y, Zhang L. Association of interleukin-4 genetic polymorphisms with sporadic Alzheimer's

disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett*. 2014; 563: 17-21. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.019

22. Hu W, Gao F, Wang P, Wang G, Zhang Y. Association between interleukin-4 genetic polymorphisms and the risk of cerebral infarction in a population of China. *Biomedical Research*. 2017; 28(21): 9198-9203.

REFERENCES

1. Eremina OV, Dolgushina NV, Baev OR. Clinical and economic efficiency of direct electrocardiography with st-analysis in fetal assessment. *Obstetrics and gynecology (Moscow)*. 2016; (4): 49-55. doi: 10.18565/aig.2016.4.49-55 (In Russ.)

2. Baybarina EN (ed.) *Resuscitation and stabilization of the condition of newborn children in the maternity ward*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. URL: <https://mz19.ru/upload/iblock/e29/Metodicheskoe-pismo-Reanimatsiya-i-stabilizatsiya-sostoyaniya-novorozhdennykh-detey-v-rodilnom-zale.pdf> (In Russ.)

3. Burov AA, Gorev VV, Gorelik KD, Degtyareva MG, Ionov OV, Karpova AL, et al. Therapeutic hypothermia in newborns (clinical recommendations 2019). In: Ivanov DO (ed.) *Perinatology Guidelines*. Vol. 2. Moscow: Inform-Navigator; 2019. 103-111. (In Russ.)

4. Shabalov NP. *Neonatology*. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.)

5. Barysheva AYU (ed.) *Emergency conditions in newborns: a guide for doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)

6. Placha K, Luptakova D, Baciak L, Ujhazy E, Juranek I. Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. *Neuro Endocrinol Lett*. 2016; 37(2): 79-96.

7. Petrenkova NS, Sergeeva VA, Pakhomov DA. Hemodynamic patterns in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy during therapeutic hypothermia. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017; (2): 72-77. (In Russ.)

8. Perrone S, Weiss MD, Proietti F, Rossignol C, Cornacchione S, Bazzini F, et al. Identification of a panel of cytokines in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Cytokine*. 2018; 111: 119-124. doi: 10.1016/j.cyt.2018.08.011

9. Puzyreva LV, Safonov AD. Genetic polymorphism of cytokines: past and future. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016; 6(2): 103-108. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108 (In Russ.)

10. Gabriel ML, Braga FB, Cardoso MR, Lopes AC, Piatto VB, Douza AS. The association between pro- and anti-inflammatory cytokine polymorphisms and periventricular leukomalacia in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Inflamm Res*. 2016; 9: 59-67. doi: 10.2147/JIR.S103697

11. Merino ST, Bonilla MRT, Chavez BAL, Fong DM, Barrios JAG. Functional polymorphism of the interleukin1beta gene

promoter is associated with increased risk for cerebral palsy in Mexican children with perinatal hypoxia-ischemia antecedents. *J Neonatal Biol*. 2015; 4(1): 166. doi: 10.4172/2167-0897.1000167

12. Simbirtsev AS. *Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases*. Saint Petersburg: Doliant; 2018. (In Russ.)

13. Murray KN, Parry-Jones AR, Allan SM. Interleukin-1 and acute brain injury. *Front Cell Neurosci*. 2015; 9: 18. doi: 10.3389/fncel.2015.00018

14. Massaro AN, Wu YW, Bammler TK, Comstock B, Mathur A, McKinstry RC, et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr*. 2018; 194: 67-75. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060

15. Yakornova GV, Remizova II, Chistyakova GN, Ustyantseva LS. Time course of changes in proinflammatory cytokines in infants born to women with complicated pregnancy in relation to the course of an early adaptation period. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2015; 60(4): 50-56. (In Russ.)

16. Belisário AR, Sales RR, Toledo NE, Velloso-Rodrigues C, Silva CM, Viana MB. Interleukin-10 haplotypes are not associated with acute cerebral ischemia or high-risk transcranial Doppler in a newborn cohort of 395 children with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017; 39(2): 108-114. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.09.017

17. Cruz Y, García EE, Gálvez JV, Arias-Santiago SV, Carvajal HG, Silva-García R, et al. Release of interleukin-10 and neurotrophic factors in the choroid plexus: possible inducers of neurogenesis following copolymer-1 immunization after cerebral ischemia. *Neural Regen Res*. 2018; 13(10): 1743-1752. doi: 10.4103/1673-5374.238615

18. Chae JW, Ng T, Yeo HL, Shwe M, Gan YX, Ho HK, et al. Impact of TNF- α (rs1800629) and IL-6 (rs1800795) polymorphisms on cognitive impairment in Asian breast cancer patients. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164204. doi: 10.1371/journal.pone.0164204

19. Bi D, Chen M, Zhang X, Wang H, Xia L, Shang Q, et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J Neuroinflammation*. 2014; 11: 100. doi: 10.1186/1742-2094-11-100

20. Xia L, Chen M, Bi D, Song J, Zhang X, Wang Y, et al. Combined analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and protein expression in children with cerebral palsy. *Front Neurol*. 2018; 9: 182. doi: 10.3389/fneur.2018.00182

21. Li W, Qian X, Teng H, Ding Y, Zhang L. Association of interleukin-4 genetic polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease in Chinese Han population. *Neurosci Lett*. 2014; 563: 17-21. doi: 10.1016/j.neulet.2014.01.019

22. Hu W, Gao F, Wang P, Wang G, Zhang Y. Association between interleukin-4 genetic polymorphisms and the risk of cerebral infarction in a population of China. *Biomedical Research*. 2017; 28(21): 9198-9203.

Сведения об авторах

Панова Марина Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: merik2002@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3144-4889>.

Панченко Александра Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sashawomen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2313-3941>

Пушкарев Борис Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: Pushkarevboris@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-8925>

Information about the authors:

Marina S. Panova – Assistant Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Chita State Medical Academy, e-mail: merik2002@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3144-4889>

Aleksandra S. Panchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Chita State Medical Academy, e-mail: sashawomen@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2313-3941>

Boris S. Pushkarev – Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, e-mail: Pushkarevboris@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7285-8925>

Статья получена: 19.02.2020. Статья принята: 24.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 19.02.2020. Accepted: 24.07.2020. Published: 26.08.2020.

ДЕМОГРАФИЯ DEMOGRAPHY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.4

Гендерные тренды смертности населения Иркутской области

Лещенко Я.А.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, Иркутская область,
г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, а/я 1170)

Автор, ответственный за переписку: Лещенко Ярослав Александрович, e-mail: yaleshenko@gmail.com

Резюме

Обоснование. Выдвинута гипотеза о том, что в России в постсоветский период главную роль в формировании гендерного соотношения уровней смертности сыграли факторы психосоциального неблагополучия. **Цель исследования.** Выявление особенностей и основных причин изменений гендерных трендов и показателей полового диморфизма смертности населения Иркутской области в постсоветский период. **Методы.** Статистические материалы получены из баз данных Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации и из Демографических ежегодников России. Для установления гендерных особенностей безвозвратных демографических потерь анализировали значения индекса мужской сверхсмертности, определяемого как кратность отношения показателя смертности мужчин к соответствующему показателю для женщин. Установили тесноту связи между изменениями индекса мужской сверхсмертности и уровня психологического неблагополучия населения, определяемого по показателю самоубийств. **Результаты.** В течение 31-летнего периода (1987–2017) наибольшие значения индекса мужской сверхсмертности (Male Mortality Index) отмечались в 1993–1995 гг. и в 2001–2005 гг. Оценили зависимость индекса мужской сверхсмертности от уровня психологического неблагополучия за период с 1991 по 2017 год. Между указанными показателями выявлена сильная положительная связь ($r = 0,792$; $p < 0,0001$). **Заключение.** Изменения показателя мужской сверхсмертности подчиняются тем же закономерностям, которые характерны для изменений уровня психологического неблагополучия.

Ключевые слова: смертность, гендерные тренды, половой диморфизм смертности, психологическое неблагополучие, качество жизни

Для цитирования: Лещенко Я.А. Гендерные тренды смертности населения Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 28-32. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.4

Gender Trends in Mortality in the Irkutsk Region

Leshchenko Ya.A.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (P.O. Box 1170, 12a Microdistrict 3, Angarsk 665827, Russian Federation)

Corresponding author: Yaroslav A. Leshchenko, e-mail: yaleshenko@gmail.com

Abstract

Background. A hypothesis on the main role of factors of psychosocial and psychological distress in the formation of gender differences in mortality in the post-Soviet period is proposed.

Aim of the research. To identify the characteristics and main causes of changes in gender trends and indicators of sexual dimorphism in mortality of the population of the Irkutsk region in the post-Soviet period.

Methods. Statistical materials were obtained from the databases of the Federal State Statistic Service of the Russian Federation and from the Demographic Yearbooks of Russia. To establish the gender characteristics of irrevocable demographic losses, we analyzed the values of the male excess mortality index. It is defined as the ratio of the mortality rate of men to the corresponding indicator for women. We established the close connection between changes in the male supermortality index and the level of psychological distress of the population. The last index was determined by the suicide rate.

Results. During the 31-year period (1987–2017), the highest values of the male mortality index were observed in 1993–1995 and in 2001–2005. An indicator of the frequency of suicides is proposed and applied as a specific socio-demographic criterion for the influence of the factor of psychological distress on the socio-demographic status of the population. The dependence of the male supermortality index on the level of psychological distress for the period from 1991 to 2017 is estimated. A strong positive relationship between these indicators was identified ($r = 0.792$; $p < 0.0001$).

Conclusion. Changes in the indicator of male supermortality largely depend on changes in the level of psychological distress. The indicator of sexual dimorphism of mortality (the index of male supermortality) can be used as an important indicator of pronounced changes in psychosocial and psychological distress and, accordingly, the quality of life of a society.

Key words: mortality, gender trends, sexual dimorphism of mortality, psychological distress, quality of life

For citation: Leshchenko Ya.A. Gender Trends in Mortality in the Irkutsk Region. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 28-32. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.4

Исследование количественных и качественных характеристик смертности относится к одному из основных разделов мировой санитарной статистики. Смертность как демографический процесс характеризуется рядом биолого-статистических феноменов. Одним из них является половой диморфизм смертности – фундаментальное демографическое явление, характеризующее повышенной смертностью мужчин по сравнению с показателями смертности женщин (мужская сверхсмертность) [1]. Исследование данного феномена относится и к предмету гендерной статистики, которая характеризует особенности положения мужчин и женщин как специфических социально-экономических групп в экономике, сфере труда, отдыха, охраны здоровья и т. п. [1]. То есть идея и смысл использования термина «гендер» заключается в отрицании полной биологической предопределенности отношений между полами: есть биологический пол, связанный со строением тела, мужского или женского, и есть гендер – «социальный пол» [2].

Согласно теории В.А. Геодакяна [3], деление на два пола обусловлено эволюционной приспособляемостью генофонда человеческой популяции к существованию в условиях изменяющейся среды обитания. Мужской пол более чувствителен к изменениям окружающей среды, что позволяет рассматривать его как переменный (оперативный) элемент популяции. Женский пол является более инертным, стабильным элементом популяции, что обеспечивает устойчивость, сохранность генофонда в процессе эволюции антропоисистемы. Такая экологически ориентированная специфика женского и мужского контингентов способствует повышению эволюционной устойчивости популяции. Но неизбежным следствием этого эволюционного механизма является повышенная смертность мужчин.

Таким образом, гендерные различия (половой диморфизм) смертности обусловлены взаимодействием генетических и социально-экологических факторов. К первым относится генетически детерминированная более высокая устойчивость женского организма к воздействиям среды обитания; ко вторым – более высокий риск смерти мужчин в трудоспособном возрасте от транспортных, производственных и других травм, большая распространенность среди мужского контингента вредных привычек (алкоголизм, табакокурение, наркомания), а также другие особенности саморазрушительного поведения [4, 5].

Для всех развитых стран в той или иной мере характерно превышение мужской смертности над женской. Причём половой диморфизм смертности (и, соответственно, продолжительности жизни) сильно варьирует в разных странах. В последнее время разница в продолжительности жизни мужчин и женщин в большинстве развитых стран составляет от 6 до 8 лет.

Стремительный рост смертности населения нашей страны стал происходить с начала 1990-х гг. При этом темп роста смертности мужского населения оказался значительно более высоким, чем женского; стали возрастать показатели мужской сверхсмертности, то есть стала увеличиваться степень полового диморфизма показателей смертности. Сформировавшийся в 1990-е годы в России разрыв в продолжительности жизни мужчин и женщин оказался более высоким, чем в какой-либо из 174 стран, сведения о которых приводились в Докладе о развитии

человеческого потенциала за 1999 г. [4]. Отечественные авторы считают, что большие различия (в сравнении с общемировым трендом) в продолжительности жизни мужчин и женщин в России связаны в основном с низкой продолжительностью жизни мужчин. В свою очередь высокий уровень смертности российских мужчин связан главным образом с влиянием факторов среды обитания и образа жизни (средовая смертность) [5].

Помимо межстрановой специфики мужской сверхсмертности, имеют место существенные различия в проявлении данного феномена в различных регионах России, обусловленные большой территориальной вариативностью природно-географических условий и социально-экономических факторов.

На основании обобщения материалов собственных исследований, а также результатов исследований других авторов у нас есть основания считать, что изменения, происходившие в России в показателях гендерного соотношения уровней смертности, формировались главным образом под влиянием факторов, характеризующих качество жизни населения. Мы также предположили, что главную роль в этих процессах сыграли не экономические факторы, несмотря на широко распространённые воззрения о примате экономики во всех социальных явлениях и феноменах, а факторы психосоциального неблагополучия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление особенностей и основных причин изменений гендерных трендов и показателей полового диморфизма смертности населения Иркутской области в постсоветский период.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистические материалы получены из баз данных Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации и из Демографических ежегодников России. Для установления гендерных особенностей безвозвратных демографических потерь анализировали значения индекса мужской сверхсмертности, определяемого как кратность отношения показателя смертности мужчин к соответствующему показателю для женщин. Установили тесноту связи между изменениями индекса мужской сверхсмертности и уровня психологического неблагополучия населения, определяемого по показателю самоубийств.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы изменения индекса мужской сверхсмертности в Иркутской области за период с 1987 по 2017 год. В течение 31-летнего периода наибольшие различия в смертности мужчин и женщин отмечались в 1993–1995 гг. и в 2001–2005 гг. (рис. 1).

Такая динамика показателя мужской сверхсмертности в регионе в постсоветский период полностью соответствовала отмеченным нами в ряде публикаций изменениям уровня общей смертности, а также изменениям показателей смертности по классу внешних причин смерти, в частности, смертности по причине суицидов [6, 7]. В упомянутых работах мы высказали предположение о том, что главным фактором *первого стремительного подъёма смертности* стало принявшее массовый характер нарушение динамического стереотипа высшей

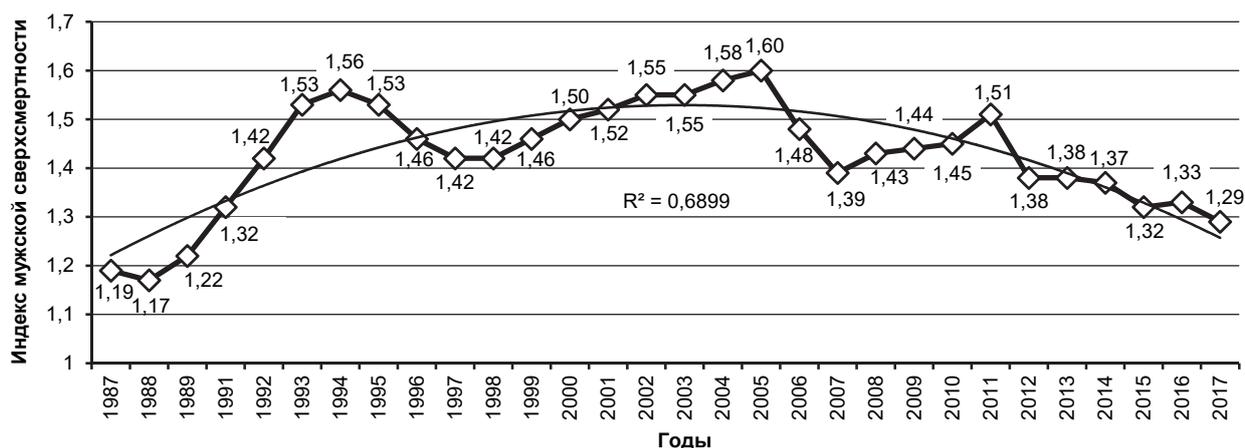


Рис. 1. Динамика индекса мужской сверхсмертности в Иркутской области в 1987–2017 гг. (отношение показателя смертности мужчин к соответствующему показателю для женщин)

Fig. 1. Dynamics of the male supermortality index in the Irkutsk region in 1987–2017 (ratio of male mortality rate to female mortality rate)

Таблица 1
Уровни психологического (духовного) неблагополучия населения Иркутской области (по показателю самоубийств) и значения индекса мужской сверхсмертности

The levels of psychological (spiritual) distress of the Irkutsk region population (in terms of suicide rate) and values of male supermortality index

Table 1

Год	Показатель самоубийств (на 100000 человек населения)	Оценка уровня психологического неблагополучия	Индекс мужской сверхсмертности
1991	38,20	Повышенный	1,32
1992	43,10	Высокий	1,42
1993	56,00	Очень высокий	1,53
1994	61,60	Чрезвычайно высокий	1,56
1995	64,90	Чрезвычайно высокий	1,53
1996	56,50	Очень высокий	1,46
1997	56,30	Очень высокий	1,42
1998	55,80	Очень высокий	1,42
1999	63,00	Чрезвычайно высокий	1,46
2000	60,60	Чрезвычайно высокий	1,50
2001	64,20	Чрезвычайно высокий	1,52
2002	64,90	Чрезвычайно высокий	1,55
2003	58,00	Очень высокий	1,55
2004	56,90	Очень высокий	1,58
2005	55,20	Очень высокий	1,60
2006	50,00	Очень высокий	1,48
2007	50,70	Очень высокий	1,39
2008	46,92	Высокий	1,43
2009	44,61	Высокий	1,44
2010	43,00	Высокий	1,45
2011	43,90	Высокий	1,51
2012	38,80	Повышенный	1,38
2013	31,40	Повышенный	1,38
2014	23,46	Фон	1,37
2015	26,35	Умеренно повышенный	1,32
2016	24,10	Фон	1,33
2017	23,9	Фон	1,29

нервной деятельности (социальная дезадаптация), поскольку наибольшие потрясения в обществе произошли на ментальном уровне и в сфере социальной психологии.

Второй подъём уровня смертности (в первой половине 2000-х годов) происходил после восьми лет привыкания и приспособления общества к новым экономическим реалиям и социальным ценностям. И, хотя явления социальной дезадаптации были всё ещё весьма распространены, в данном случае основным детерминирующим фактором психосоциального неблагополучия, вероятно, стали затяжные психоэмоциональные стрессы. Главным «пусковым» фактором массового распространения психоэмоциональных стрессов стал, безусловно, финансовый дефолт 1998 года. Анализируя эти и другие структурные особенности смертности (по причинам), мы пришли к выводу, что психосоциальное неблагополучие населения России в 1990–2000-е годы складывалось из двух крупных составляющих – психосоциального стресса (обуславливает развитие психоэмоционального напряжения) и нарушений психологического (духовного) здоровья (обуславливают психологическое (духовное) неблагополучие).

Следовательно, выраженные изменения структурно-количественных характеристик смертности могут служить показателями фундаментальных сдвигов в качестве жизни населения. При этом особое значение имеет *аффективная компонента качества жизни*. Она формируется главным образом на подсознательном уровне психофизиологическими механизмами, поэтому наиболее точно и объективно характеризует интегральное психофизическое отражение субъектами всего спектра факторов и явлений, детерминирующих качество их жизни. Мы не встретили в литературе определения понятия «аффект» применительно к обществу, поэтому предложили рассматривать в качестве такового наиболее выраженные проявления *психосоциального неблагополучия* [7].

В качестве важнейшего специфического социально-демографического критерия воздействия фактора психологического неблагополучия на социально-демографический статус населения рассматривают показатель частоты самоубийств [8, 9]. По мнению Ю. Крупнова, самоубийства являются чувствительным индикатором крайней неудовлетворённости индивидуальными условиями жизни [8]. Учитывая вышеизложенное, мы предложили *критерии дифференцированной оценки уровня духовного (психологического) неблагополучия* – по степени отклонения от критического уровня ($20^{0/0000}$ – критерий ВОЗ) фактических показателей частоты самоубийств [7].

Проведено сопоставление определённых вышеуказанным образом уровней психологического неблагополучия населения и значений индекса мужской сверхсмертности в Иркутской области за период с 1991 по 2017 год (табл. 1).

Установленная сильная положительная связь между указанными показателями ($r = 0,792$; $p < 0,0001$) свидетельствует о том, что изменения показателя мужской сверхсмертности подчиняются тем же закономерностям, которые характерны для изменений уровня психологического неблагополучия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, по нашему мнению, о большей устойчивости женского генотипа

к действию факторов как психосоциального (психоэмоционального), так и психологического неблагополучия, по сравнению с мужским генотипом. В первом случае психоэмоциональные стрессы, социальная дезадаптация оказывают выраженное психосоматическое воздействие на мужчин, приводящее к большей распространённости острых сосудистых поражений сердца и головного мозга (инфаркты, инсульты) в мужском контингенте. Во втором случае они также обуславливают более частое развитие состояний крайнего психологического неблагополучия среди мужчин (неудовлетворённости условиями индивидуальной жизни), приводящих к попыткам суицида. В обоих случаях мужская субпопуляция оказывается более уязвимой к действию указанных факторов, что и проявляется в возрастании индекса мужской сверхсмертности.

Наши материалы согласуются с результатами исследований украинских авторов, которые показали, что в постсоветский период произошло значительное повышение психоэмоционального напряжения населения Украины (особенно лиц трудоспособного возраста), обусловленное снижением качества жизни. Это повлекло за собой нарушение полового равновесия смертности, проявившееся в существенном возрастании мужской сверхсмертности [10].

Таким образом, показатель полового диморфизма смертности можно использовать в качестве важного индикатора выраженных изменений психосоциального и психологического неблагополучия и, соответственно, качества жизни общества.

Финансирование

Статья подготовлена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-013-00781.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ткаченко А.А. (ред.) *Демографическая энциклопедия*. М.: ООО «Издательство «Энциклопедия»; 2013.
2. Тартаковская И.Н. (ред.) *Гендер для «чайников»-2*. М.: Звенья; 2009.
3. Геодакян В.А. Теория дифференциации полов в проблемах человека. В: Фролов И.Т. (ред.). *Человек в системе наук*. М.: Наука; 1989: 171-189.
4. Андреев Е.М. Смертность мужчин в России. *Вопросы статистики*. 2001; (7): 27-33.
5. Будилова Е., Лагутин М. Гендерные тренды продолжительности жизни в России и мире. *Аист на крыше. Демографический журнал*. 2018; (7): 12-15.
6. Лещенко Я.А. (ред.) *Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества*. Иркутск: Оттиск; 2013.
7. Лещенко Я.А. О подходах к исследованию аффективной составляющей качества жизни общества. *Регион: экономика и социология*. 2014; (2): 155-169.
8. Крупнов Ю. *Качество жизни*. URL: http://www.krounov.ru/5/178_1.shtml (дата обращения 09.01.2012).
9. Величковский Б.Т. *Жизнеспособность нации. Взаимосвязь социальных и биологических механизмов в развитии демографического кризиса и изменении здоровья населения России*; 2-е изд. исп. и доп. М.: Наука; 2012.
10. Кальниш В.В., Нагорная А.М. Возрастные особенности трансформации полового равновесия уровня смертности и психоэмоциональное напряжение. *Україна. Здоров'я нації*. 2011; (4): 49-57.

REFERENCES

1. Tkachenko AA (Ed.). *Encyclopedia of demographics*. Moscow: Izdatelstvo Entsiklopediya; 2013. (In Russ.)

2. Tartakovskaya IN (Ed.). *Gender for dummies-2*. Moscow: Zveniya; 2009. (In Russ.)
3. Geodakyan VA. Theory of sex differentiation in human problems. In: Frolov IT (Ed.). *Human in the system of sciences*. Moscow: Nauka; 1989: 181-189. (In Russ.)
4. Andreev EM. Mortality of men in Russia. *Voprosy statistiki*. 2001; (7): 27-33. (In Russ.)
5. Budilova E, Lagutin M. Gender trends in life expectancy in Russia and world. *Aist na kryshe. Demograficheskiy zhurnal*. 2018; (7): 12-15. (In Russ.)
6. Leshchenko YaA. (Ed.) *The development of human potential in Siberia: problems of social reproduction of the regional community*. Irkutsk: Ottisk; 2013. (In Russ.)
7. Leshchenko YaA. On the approaches to the study of the affective component of the quality of life of a society. *Region: ekonomika i sotsiologiya*. 2014; (2): 155-169. (In Russ.)
8. Krupnov Yu. *The quality of life*. URL: http://www.kroupnov.ru/5/178_1.shtml. (In Russ.)
9. Velichkovskiy BT. *The vitality of the nation. The relationship of social and biological mechanisms in the development of the demographic crisis and the change in the health of the population of Russia*. 2nd ed. Moscow: Nauka; 2012. (In Russ.)
10. Kalnish VV, Nagornaya AM. Age-related features of the transformation of the sexual balance of the mortality rate and psychoemotional stress. *Ukraine. Nation's health*. 2011; (4): 49-57. (In Russ.)

Сведения об авторе

Лешенко Ярослав Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: yaleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5687-6966>

Information about the author

Yaroslav A. Leshchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Leading Research Officer at the Laboratory of Ecological and Hygienic Researches, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: yaleshenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5687-6966>

Статья получена: 02.06.2020. Статья принята: 29.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.
Received: 02.06.2020. Accepted: 29.07.2020. Published: 26.08.2020.

**ДИСКУССИОННЫЕ СТАТЬИ, ЛЕКЦИИ,
НОВЫЕ ТРЕНДЫ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ
DISCUSSION PAPERS, LECTURES, NEW TRENDS
IN MEDICAL SCIENCE**

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.5

**Митохондрии: старение, метаболический синдром
и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы**

Панов А.В.¹, Дикалов С.И.², Даренская М.А.¹, Рычкова Л.В.¹, Колесникова Л.И.¹, Колесников С.И.¹

¹ ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия);

² Медицинский центр Университета Вандербильта (37232, Нэшвилл, Теннесси, Пирс Авеню 2220, США)

Автор, ответственный за переписку: Панов Александр Васильевич, e-mail: alexander.panov55@gmail.com

Резюме

Сердечно-сосудистые патологии являются одними из главных причин смертности пожилых людей в развитых странах. Окислительный стресс, который вызывает мутации митохондриальной ДНК и дисфункции митохондрий, рассматривается как основная причина патологии сердца и других болезней старости. Однако в последние годы прежние парадигмы механизмов старения, окислительного стресса и антиоксидантной защиты подверглись сомнению и в некоторых случаях даже оказались ошибочными. В этом обзоре мы обсуждаем новые данные, которые привели к необходимости пересмотра парадигм. Мы показываем, что, хотя митохондриальная свободно-радикальная теория остаётся верной, радикалом, ответственным за старение, является протонированная форма супероксидного радикала, а именно пергидроксильный радикал, который игнорировался все предыдущие годы. Пергидроксильный радикал инициирует изопропановый путь перекисного окисления (ИППОЛ) полиненасыщенных жирных кислот, которые являются частью фосфолипидов мембраны митохондрий. ИППОЛ был открыт 30 лет назад Робертсом и Морроу в Университете Вандербильта, но механизм его инициации оставался неизвестным. ИППОЛ вызывает образование рацемической смеси сотен биологически активных молекул, названных изопропраны, и очень токсичных молекул, прежде всего изолевугландинов. Мы различаем два типа повреждений, вызванных ИППОЛ в ходе старения. Первый тип связан с окислительным повреждением кардиолипина и фосфатидилэтаноламина (ФЭА), которые приводят к нарушениям структуры и функций полиферментных комплексов системы окислительного фосфорилирования. Второй тип дисфункций связан с прямым действием продуктов ИППОЛ на лизин-содержащие белки и ФЭА. К этому типу митохондриальных повреждений очевидно принадлежит окислительное повреждение митохондриальной ДНК полимеразы, что приводит к 20-кратному увеличению мутаций мтДНК.

Ключевые слова: митохондрии, старение, метаболический синдром, окислительный стресс, кардиолипин, фосфатидилэтаноламин, изопропановое перекисное окисление липидов, изолевугландины

Для цитирования: Панов А.В., Дикалов С.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Митохондрии: старение, метаболический синдром и сердечно-сосудистая патология. Становление новой парадигмы. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 33-44. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5

**Mitochondria: Aging, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases.
Formation of a New Paradigm**

Panov A.V.¹, Dikalov S.I.², Darenskaya M.A.¹, Rychkova L.V.¹, Kolesnikova L.I.¹, Kolesnikov S.I.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation);

² Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University Medical Center (2220 Pierce Ave, Nashville, TN, 37232, USA)

Corresponding author: Alexander V. Panov, e-mail: alexander.panov55@gmail.com

Abstract

Cardiovascular diseases are among the major causes of mortality among aged people in most developed countries. Oxidative stress, which causes mutations of mitochondrial DNA and mitochondrial dysfunctions, was considered as the main mechanism of heart failure and other pathologies of old age. However, in recent years the prior paradigm of mechanisms of aging, oxidative stress and antioxidative defense was questioned and in some aspects even turned out to be wrong. In this review, we discuss the new data that led to the need to reconsider paradigms. We show that although the mitochondrial free radical theory of aging remains valid, the radical responsible for the aging is the protonated form of the superoxide radical, namely perhydroxyl radical, which was largely ignored all previous years. Perhydroxyl radical initiates the isoprostane pathway of lipid peroxidation (IPLP) of polyunsaturated fatty acids, which

are part of the phospholipid core of the mitochondrial inner membrane. IPLP was discovered 30 years ago by Roberts and Morrow at the Vanderbilt University, but the mechanism of its initiation remained unknown. The IPLP causes formation of the racemic mixture of hundreds of biologically active products, named isoprostanes, and highly toxic molecules, first of all isolevuglandins. We distinguish two types of damages caused by IPLP during aging. The first one is associated with oxidative damages to cardiolipin and phosphatidylethanolamine (PEA), which result in disruption of polyenzymatic complexes of the oxidative phosphorylation system. The second type of dysfunctions is caused by the direct actions of toxic products on the lysine-containing proteins and PEA. To this type of mitochondrial damages evidently belongs the oxidative damage of the mitochondrial DNA polymerase, which results in a 20-fold increase in mutations of mitochondrial mtDNA.

Key words: mitochondria, aging, metabolic syndrome, oxidative stress, cardiolipin, phosphatidylethanolamine, isoprostane lipid peroxidation, isolevuglandins

For citation: Panov A.V., Dikalov S.I., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Mitochondria: Aging, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. Formation of a New Paradigm. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 33-44. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.5

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Δψ	– мембранный потенциал	ЖК	– жирные кислоты
C18:2, ω-6	– линолевая кислота	ИзоЛГ	– изолевугландины
C20:4, ω-6	– арахидоновая кислота	ИППОЛ	– изопростановый путь перекисного окисления липидов
C22:6, ω-3	– докозагексаеновая кислота	КЛ	– кардиолипин
HO ₂ [*]	– пергидроксильный радикал	МетС	– метаболический синдром
H ₂ O ₂	– перекись водорода	мтДНК	– митохондриальная ДНК
•NO	– окись азота	ОКСФОС	– окислительное фосфорилирование
NO ₂	– двуокись азота	ОС	– окислительный стресс
O ₂ [•]	– супероксидный радикал	ПНЖК	– полиненасыщенные жирные кислоты
ONOO [*]	– пероксинитритный радикал	ПОЛ	– перекисное окисление липидов
•OH	– гидроксильный радикал	ПС	– поддерживающие субстраты
АДФ	– аденозиндифосфорная кислота	ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота	ФЭА	– фосфатидилэтаноламин
АФК	– активные формы кислорода		

ВВЕДЕНИЕ

В наши дни, благодаря успехам медицины и улучшению условий жизни, в развитых странах люди стали жить значительно дольше, чем, скажем, всего сто лет назад, в начале XX века. Это привело к широкому распространению заболеваний, связанных с процессами старения, среди которых сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из главных причин высокой смертности людей пожилого возраста по всему миру. Поэтому изучение механизмов старения и патогенеза ССЗ является одним из главных направлений медико-биологической науки. В конце 80-х годов XX века появилось понятие «метаболический синдром» (МетС) как отдельная нозологическая единица. Термин МетС объединяет несколько существующих одновременно факторов риска у людей раннего пожилого возраста, которые включают: ожирение, резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию и гипертонию. Эти медицинские симптомы связаны друг с другом и, по видимому, имеют общие механизмы и метаболические пути [1, 2]. Возможность ранней постановки диагноза МетС привлекла внимание врачей и учёных по всему миру, поскольку появилась возможность выделять пациентов с высоким риском развития атеросклероза, ССП, гипертонии и диабета 2-го типа. Однако за более чем 30 лет мало что стало ясно о происхождении МетС, кроме того факта, что он тесно связан с образом жизни. Ситуация за последние годы осложнилась тем, что буквально на глазах ломаются старые представления о механизмах старения, окислительном стрессе (ОС), роли антиоксидантов. Это характерно для периодов, когда в науке, в данном случае медико-биологической науке, происходит смена парадигм основных фундаментальных представлений о процессах,

происходящих в организме. Данная лекция повествует о том, почему нас перестали устраивать прежние представления о старении и какие новые научные открытия приходят им на смену. В качестве примера мы обсудим, как смена парадигм влияет на наши представления о происхождении МетС и ССЗ пожилого возраста. В конечном итоге, новые знания нам необходимы, чтобы избавить пожилых людей от болезней старости и продлить активную жизнь людей на радость близким и на благо страны.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА

Изучение физиологами субстратного обеспечения энергетического обмена сердца началось в конце 50-х годов XX века. Перфузируя сердце средами, содержащими разные субстраты, учёные установили, что в нормально работающем сердце грызунов примерно 95 % энергии обеспечивается за счёт β-окисления жирных кислот [3]. Однако до недавнего времени было мало что известно, как эта физиологически важная метаболическая функция осуществляется на уровне митохондрий сердца.

ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА СЕРДЦА

Сердце является мышечным органом, который выполняет функцию насоса, перегоняя кровь по кровеносным сосудам. Кровеносная система делится на малый и большой кровеносные круги. Структурно и функционально основное тело сердца состоит из мышечных клеток – кардиомиоцитов, которые подразделяются на пять типов: рабочие (сократительные), синусные (пейсмейкеры), переходные, проводящие и секреторные кардиомиоциты.

Сократительные кардиомиоциты составляют 99 % массы миокарда. Кардиомиоциты относятся к возбудимым поперечнополосатым мышцам и отличаются от скелетных мышечных клеток тем, что они формируют синцитий и могут разветвляться, особенно в предсердиях. Но главное отличие кардиомиоцитов от скелетных мышц состоит в особенностях соединений между мышечными клетками, которые образуют вставочные диски. По сути это контакт цитоплазматических мембран двух клеток в виде пальцевидных выростов и углублений, вставленных друг в друга и снабжённых «крепёжными» устройствами. В местах контакта мембраны имеют большие поры, благодаря чему клетки обмениваются между собой метаболитами и электролитами; и электрические сигналы почти без потерь передаются из клетки в клетку. Это позволяет кардиомиоцитам функционировать как единое целое, то есть, как синцитий. Другой особенностью кардиомиоцитов является большое количество крупных митохондрий, которые суммарно занимают от 23 до 32 % объёма клетки, в зависимости от физической активности человека [4].

Митохондрии кардиомиоцитов можно подразделить на три фракции: субсарколеммальную, межфибрилярную, которая составляет подавляющую массу митохондрий, и околядерную [5]. Непрерывная насосная функция сердца требует производства огромного количества энергии в виде аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), вес которой за сутки в 5–10 раз превышает собственный вес сердца, то есть митохондрии за сутки вырабатывают примерно от 1,5 до 3,5 кг АТФ [6]. По этой причине в организме человека сердце на единицу веса потребляет больше всего кислорода [7]. Это требует также непрерывной доставки к митохондриям субстратов, и объясняет почему основным источником энергии для сердца являются жирные кислоты (ЖК). ЖК на единицу массы содержат больше всего водорода, который и сжигается митохондриями с образованием воды. Запасы ЖК могут обеспечивать сердце энергией даже в случае длительного голодания. Ещё одной важной особенностью энергетического метаболизма сердца является то, что оно может работать в очень широком диапазоне физических нагрузок: скорость потребления кислорода может меняться примерно в 10 раз [8].

Недавно было экспериментально доказано, что изолированные митохондрии сердца животных окисляют ЖК с высокими скоростями во всех метаболических состояниях только в присутствии любых других митохондриальных субстратов, таких как глутамат, пируват или сукцинат, которые были коллективно обозначены термином «поддерживающие субстраты» (ПС) [9, 8]. Одной из важнейших особенностей окисления митохондриями сердца ЖК + ПС, помимо высокой скорости фосфорилирующего дыхания, является многократное увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) (рис. 1), что сопровождается значительным увеличением скорости потребления кислорода в метаболическом состоянии 4 (окисление субстратов в отсутствие добавленной аденозиндифосфорной кислоты (АДФ). Это во многом объясняет почему сердце является одним самых чувствительных к старению органов.

Поскольку сердце человека обычно работает при разных физических нагрузках [8], мы предположили, что в условиях низкой физической активности, очень высокое по своей эффективности окисление митохондриями смеси ЖК + ПС может приводить к избыточной продукции АФК и окислительному повреждению сердца

[9, 8]. Такая возможность особенно вероятна у людей в возрасте 55–60 лет, когда уже весь организм человека переключается на преимущественное использование ЖК в качестве основного источника энергии. Этот возрастной период обычно сопровождается изменениями в структуре тела и в обмене веществ, которые часто проявляются появлением резистентности к инсулину, висцеральным отложением жира и другими изменениями, которые врачи обозначают, как МетС [9, 10, 11, 12].

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОЙ ГИПОТЕЗЫ СТАРЕНИЯ

В течение более полувека старение и МетС рассматривались как последствия окислительного стресса (ОС) и неправильного образа жизни, приводящих к накоплению ошибок в структуре белков и накоплению в митохондриях мутаций митохондриальной ДНК (мтДНК), ведущих к нарушениям энергетического обмена и разного рода патологиям [13, 14]. В течение длительного времени единственным надёжно наблюдаемым маркером старения было накопление мутаций в мтДНК. Собственно, митохондриальная свободно-радикальная теория старения и старческих болезней возникла на основании того, что изменения в скорости продукции АФК всегда сопровождались параллельными изменениями в количестве мутаций мтДНК и разного рода «старческими» патологиями [13, 14, 15, 16].

Постепенно, по мере накопления новых данных в разных областях биологии, становилось понятно, что старая парадигма понимания механизмов ОС, старения и причин появления МетС не согласуется с новыми фактами. Несколько лет назад выяснилось, что соответствие между продукцией АФК и мутациями мтДНК чисто коррелятивное, и те радикалы, которые обычно рассматривались как причина ОС, просто не могут вызывать мутаций мтДНК [10, 17–20]. Рассмотрим главные причины несостоятельности существующей митохондриальной свободно-радикальной гипотезы старения.

Митохондриальная гипотеза старения исходила из того факта, что главным источником АФК являются митохондрии [13, 14]. Основным радикалом, производимым митохондриями в процессе нормального переноса электронов по дыхательной цепи митохондрий, является супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$) [21, 22]. Из этого радикала могут образоваться другие радикалы кислорода: прежде всего дисмутация супероксида приводит к образованию перекиси водорода (H_2O_2), которая сама по себе не представляет большой опасности, но в присутствии двухвалентных катионов Fe^{2+} , Cu^{2+} и Zn^{2+} из перекиси водорода образуется чрезвычайно активный гидроксильный радикал ($\cdot OH$), а при взаимодействии $O_2^{\cdot-}$ в эндотелии сосудов с окисью азота ($\cdot NO$) может образоваться чрезвычайно активный пероксинитритный радикал ($ONOO^{\cdot}$). Однако оказалось, что после своего образования в мембране митохондрий, очень маленький и сильный анион супероксида выбрасывается из липидной фазы мембраны и мгновенно покрывается очень прочной гидратной оболочкой, которая «убивает» потенциальную активность $O_2^{\cdot-}$ [23]. Помимо этого, в матрице митохондрий и в цитоплазме клеток содержится в микромолярных количествах, соответственно, супероксиддисмутазы 2 и 1 [21]. Поэтому период полужизни $O_2^{\cdot-}$ в условиях клетки очень короткий. Гидроксильный радикал настолько активен, что реагирует с первой попавшейся

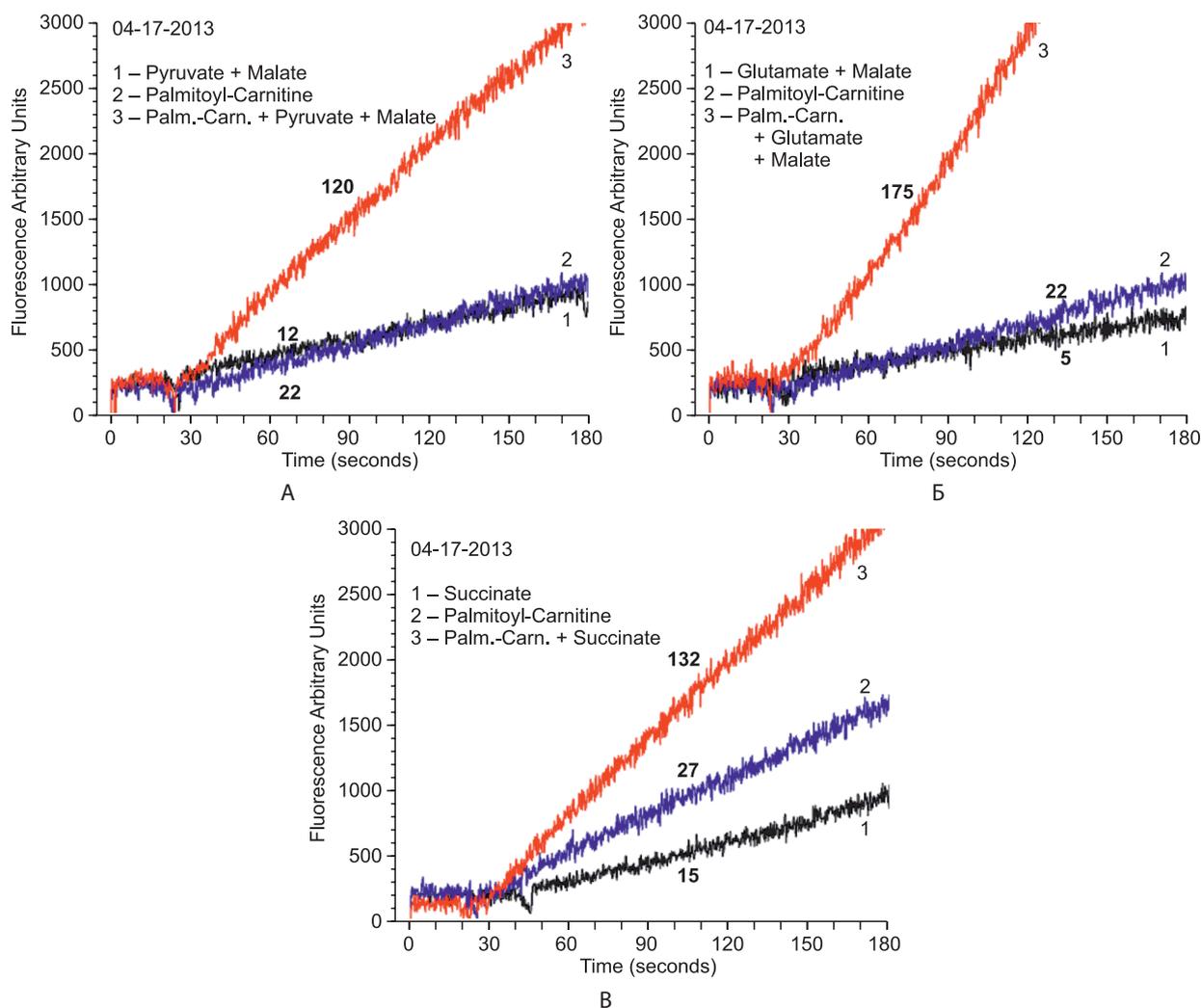


Рис. 1. Влияние поддерживающих субстратов на продукцию АФК митохондриями сердца при окислении пальмитоил-карнитина. 1 – только поддерживающие субстраты; 2 – только пальмитоил-карнитин; 3 – пальмитоил-карнитин + ПС. Поддерживающие субстраты: А – 2,5 мМ пируват + 2 мМ малат; Б – 5 мМ глутамат + 2 мМ малат; В – 5 мМ сукцинат. Среда инкубации содержала: Amplex Red 2 мМ, пероксидаза хрена 2 Ед., субстраты, как указано выше, объём 1 мл. Реакция начиналась добавлением 50 мкг митохондрий сердца. Начальные скорости измеряли в течение 3 мин. Числа при кривых представляют скорости образования H₂O₂ в пикомоль H₂O₂/мин/мг белка митохондрий. Рисунок был заимствован из [4].

Fig. 1. The effect of supporting substrates on ROS production by heart mitochondria during palmitoyl-carnitine oxidation. 1 – supporting substrates only (SS); 2 – palmitoyl-carnitine alone; 3 – palmitoyl-carnitine + SS. Supporting substrates: A – 2.5 mM pyruvate + 2 mM malate; B – 5 mM glutamate + 2 mM malate; B – 5 mM succinate. The incubation medium contained: Amplex Red 2 μM, Horseradish peroxidase 2 Units, substrates as indicated above, volume 1 ml. The reaction was started by adding 50 μg of heart mitochondria. Initial rates were measured over 3 minutes. The numbers on the curves represent the rates of H₂O₂ formation in picomol H₂O₂/min/mg of mitochondrial protein. The Figure was borrowed from [4].

молекулой (с водой радикалы не реагируют). Поэтому его период полужизни равен всего 10⁻⁹ сек. По этой причине он представляет опасность только при массовом образовании в организме, например, во время радиоактивного облучения, или в водной фазе в присутствии перекиси водорода и свободных двухвалентных металлов. Эта ситуация имеет место обычно в условиях экспериментов *in vitro*, поскольку *in vivo* двухвалентные катионы Fe²⁺, Cu²⁺ и Zn²⁺ обычно находятся в связанном виде. Окись азота, хотя и растворима в липидах, однако химически малоактивна. Другие радикалы кислорода, такие, как озон, синглетный кислород (формально они не радикалы, но имеют высокую химическую активность), пероксинитриты, пероксинитраты и радикалы, образующиеся из двуокиси азота (NO₂), пероксинитраты, хотя и играют роль в окислительном повреждении белков и старении тканей, но их эффекты локальны по месту и по времени. В основном поражаются

эндотелий сосудов, эпителии лёгких и кожного покрова, хрусталик и сетчатка глаз.

Вторая причина, по которой оказалось, что свободные радикалы не могут непосредственно вызывать мутации мтДНК, состоит в том, что кольцевые молекулы мтДНК не находятся в свободном виде в матрице митохондрий, как считалось долгое время, а заключены в белковую оболочку – нуклеолу, которая прикреплена к внутреннему листку внутренней мембраны митохондрий [17, 20]. Более того, один из главных белков нуклеолы – прогибитин, непосредственно встроен во внутреннюю мембрану митохондрий. Поэтому белки нуклеолы в первую очередь подвергаются токсическому действию продуктов изопропанового перекисного окисления (ИППОЛ), активируемого пергидроксильным радикалом (подробнее этот радикал обсуждается ниже). Белки, входящие в состав нуклеолы, могут играть даже большую роль в непосредственной

регуляции митохондриальных функций, чем сама мтДНК [24, 25]. Авторы приведённых выше работ признают, что механизмы, которые вызывают старение и дисфункции митохондрий, а также механизмы повреждения мтДНК репликазы остаются неизвестными [18–20]. В этом обзоре мы приводим новые данные о вероятных механизмах мутаций мтДНК и других повреждений митохондрий при ОС.

В истории науки не раз происходили сравнительно внезапные смены парадигм, когда, иногда в течение десятилетий, параллельно развивались важные направления биологических наук, казалось бы, никак не связанных между собой. Многие явления и факты долгое время оставались за пределами понимания, когда вдруг обнаруживались факты, которые объединяли разрозненные направления исследований в единую стройную картину. Так случилось, например, 30 назад, когда было открыто, что митохондрии запускают механизмы апоптоза через сигналы с участием ионов кальция [26]. По-видимому, в наше время происходят похожие события в исследованиях ОС и старения. При этом ключевые открытия происходили в далёких друг от друга областях исследований, одна из них была связана с выяснением роли фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) для функций митохондрий.

КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ КАРДИОЛИПИНА И ФОСФАТИДИЛЭТАНОЛАМИНА В КОНСОЛИДАЦИИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИЙ МИТОХОНДРИЙ

Примерно десять лет назад итальянские учёные опубликовали данные о том, что окисленный кардиолипин (КЛ) является специфическим маркером старения в митохондриях старых животных [27, 28]. Учёными из американского университета Вандербилта было показано, что другой митохондриальный фосфолипид, фосфатидилэтанолламин (ФЭА) может быть повреждён в результате ИППОЛ в мембранах митохондрий. Особенностью этого типа спонтанного перекисного окисления состоит в специфическом повреждении ПНЖК, находящихся в составе фосфолипидов [29, 30]. Возникают следующие вопросы: 1) к каким последствиям может привести окислительное повреждение двух митохондриальных фосфолипидов? 2) почему окислительному повреждению подвергаются именно эти два фосфолипида? Ответы на эти вопросы мы найдём в структуре и функциях этих фосфолипидов.

КЛ и ФЭА принадлежат к типу фосфолипидов, которые не способны образовать плоские мембраны. Причина в том, что оба фосфолипида имеют сильно коническую форму и легко образуют гексагональные структуры, что позволяет им встраиваться самим и помогать встраиваться белкам в крутые изгибы крист внутренней мембраны митохондрий [31]. Не удивительно, что кардиолипин – единственный фосфолипид, который встречается почти исключительно в митохондриях, и более 80 % КЛ локализуется во внутреннем листке внутренней мембраны митохондрий, где локализованы суперкомплексы дыхательной цепи и образования АТФ [32, 33].

КЛ имеет очень маленькую головную часть, состоящую из молекулы глицерола, к которой присоединены две молекулы фосфатидной кислоты. Имея два остатка фосфорной кислоты, «голова» КЛ несёт сильный отрицательный заряд, а две молекулы фосфатидных кислот содержат обычно четыре линолевых кислоты с двумя двойными связями (18:2, ω6) [34, 35]. Более подробно структура и свойства КЛ были описаны в ряде работ [33, 35, 36]. Структура КЛ представлена на рис. 2.

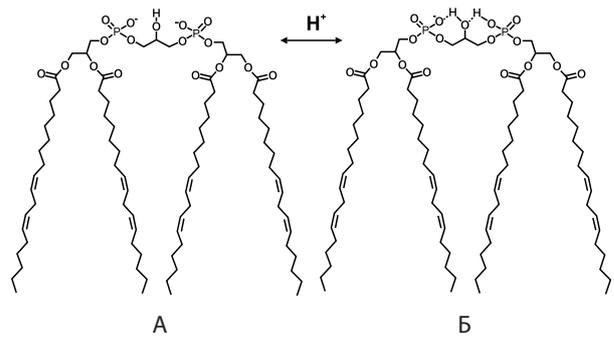


Рис. 2. Структура кардиолипина. На рисунке представлен один из кардиолипидов, тетраолеилкардиолипид, в двух возможных состояниях ионизации головной группы при физиологическом pH 7,2. А – обе фосфатные группы имеют pKa1 ортофосфорной кислоты, и головная группа имеет два заряда минус; Б – два фосфата имеют разные pKa и головная группа имеет один отрицательный заряд. Рисунок адаптирован из [34]. Константы диссоциации (pKa) ортофосфорной кислоты: pKa1 = 2,15, pKa2 = 7,20 и pKa3 = 12,35. На рисунке молекулы линолевой кислоты изображены прямыми, однако на самом деле, наличие двух двойных связей сильно изгибает их, что придаёт молекуле кардиолипина сильно коническую форму.

Fig. 2. The structure of cardiolipin. The figure shows one of the cardiolipins, tetraoleylcardiolipin, in two possible states of ionization of the head group at physiological pH 7.2. А – both phosphate groups have the pKa1 of orthophosphoric acid, and the head group has two minus charges; Б – the two phosphates have different pKa and the head group has one negative charge. The figure is adapted from [34]. Dissociation constants (pKa) of phosphoric acid: pKa1 = 2.15, pKa2 = 7.20 and pKa3 = 12.35. In the figure, the linoleic acid molecules are shown as straight lines, but in fact, the presence of two double bonds strongly bends them, which gives the cardiolipin molecule a strongly conical shape.

На молекулярном уровне, роль КЛ оказалась необходимой для функции и стабильности многих белковых комплексов, которые объединяются в монодимеры переносчиков, а затем в респиросомы, монодимеры АТФ синтазы, олигомеризации переносчика АТФ/АДФ (АНТ). Одна молекула АНТ (долгое время считалось, что АНТ это димер) связывает шесть молекул КЛ очень прочно [37]. При отсутствии КЛ, суперкомплекс между комплексами 3 и 4 нарушается, в результате перенос электронов снижается, особенно на уровне комплекса 4, и падает мембранный потенциал (Δψ). При отсутствии КЛ снижается и нарушается транспорт в митохондрии и сборка белков. В основном это связано с низким мембранным потенциалом и недостатком АТФ из-за плохой работы АТФ синтазы, транспорта электронов и АНТ.

Структура ФЭА весьма схематично представлена на рис. 3. Вообще изображать молекулы, содержащие ПНЖК, весьма сложно, и мы смогли найти единственное изображение, хотя бы отдалённо отражающее коническую форму молекулы ФЭА. При С1 остатка глицерола в молекуле ФЭА находится этаноламин, несущий положительный заряд, и при С2 у человека в митохондриях сердца обычно находится арахидоновая кислота (C20:4, ω6), в митохондриях мозга преобладает докозагексоеновая кислота (C22:6, ω4) [32]. Поскольку в молекуле ФЭА азот этаноламина несёт заряд «+», а фосфатная группа при глицероле имеет заряд «-», то ФЭА является цвиттерионом, и, в принципе, нейтральной молекулой. ФЭА присутствует во многих мембранах, но самое высокое содержание находится в митохондриях, где совместно с КЛ он способствует встраиванию белковых суперкомплексов в структуру крист и участвует в процессах слияния и деления митохондрий (fusion and fission) [38].

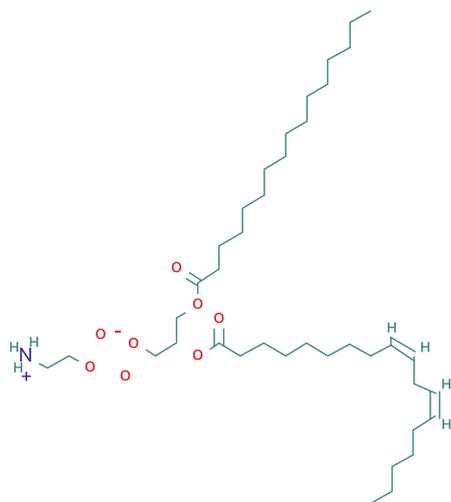


Рис. 3. Структура C2-18:2-C3-16:0-ФЭА. Головная часть ФЭА (при C1 остатка глицерола) содержит молекулу этаноламина, несущей заряд «+», в позиции C2 находится олеиновая кислота (C18:2) и при C3 – пальмитиновая кислота (C16:0). В реальности в большинстве тканей человека при C2 находится арахидоновая кислота (C20:4, ω6) загнутая ещё больше чем олеиновая кислота на рисунке. Рисунок заимствован с сайта: National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information.

Fig. 3. Structure of C2-18:2-C3-16:0-PEA. The head of the PEA (at C1 of the glycerol residue) contains ethanolamine molecule carrying a “+” charge, in the C2 position there is oleic acid (C18:2) and at C3 – palmitic acid (C16:0). In reality, in most human tissues at C2 there is arachidonic acid (C20:4, ω6) bent even more than oleic acid in the figure. The figure was borrowed from the site: National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information.

В сравнении с КЛ, влияние дефицита ФЭА на молекулярном уровне изучено недостаточно. На функциональном уровне было установлено, что в отсутствие ФЭА нарушается импорт белков в митохондрии, снижается транспорт электронов, особенно на уровне цитохромоксидазы (комплекс 4), что также приводит к снижению мембранного потенциала ($\Delta\psi$). Однако, в отличие от КЛ, отсутствие ФЭА приводит к стабилизации суперкомплексов ферментов дыхательной цепи и не блокирует образование олигомеров АНТ. Ряд авторов показали, что в отсутствие ФЭА комплекс 3 и комплекс 4 могут образовывать суперкомплекс очень большого размера, которые они назвали мегакомплекс [43, 44]. Таким образом, хотя для эффективной работы комплексов системы окислительного фосфорилирования (ОКСФОС) требуются оба фосфолипида, однако на структуру суперкомплексов КЛ и ФЭА оказывают противоположное влияние. Выглядит так, что присутствие ФЭА необходимо для ограничения способности КЛ реагировать с белками, что делает белковые комплексы более подвижными в структурном и функциональном аспектах.

Приведённые выше данные об окислительном повреждении ключевых митохондриальных фосфолипидов КЛ и ФЭА предполагают с большой вероятностью, что при старении постепенно происходит нарушение суперструктурной организации системы ОКСФОС и других полиферментных комплексов митохондрий, которые проявляют себя в различного рода митохондриальных дисфункциях без ярко выраженной специфичности. Возможно, что в тяжёлых случаях эти изменения лежат в основе множественных функциональных соматических синдромов без ясной клинической картины [45].

КЛ способствует образованию пергидроксильного радикала, который инициирует ИППОЛ.

Примерно три десятилетия назад, в американском университете Вандербильта (the Vanderbilt University) учёные Roberts и Morrow открыли неферментативное окисление ПНЖК, находящихся в составе фосфолипидов мембран. Поскольку продукты аутоокисления ПНЖК представляли собой рацемическую смесь соединений, многие из которых оказались аналогами нормальных простагландинов, оно было названо «изопростановый путь перекисного окисления липидов» (ИППОЛ) (Isoprostane pathway of lipid peroxidation, IPLP) [46, 47]. Химия ИППОЛ такова, что при окислении арахидоновой кислоты (C20:4, ω-6) могут образоваться несколько сотен, а из докозагексаеновой кислоты (C22:6, ω-3) более тысячи разных продуктов, многие из которых крайне токсичны и реагируют с липидами и белками [46]. Было обнаружено, что продукты ИППОЛ являются наиболее надёжными и самыми ранними маркерами окислительного повреждения липидов и белков, обнаруживаемых в крови и в тканях пациентов с помощью комбинации высокоэффективной жидкостной хроматографии и ядерно-магнитной спектроскопии [48–52].

Некоторые из продуктов аутоокисления ПНЖК относятся к гамма-кетоальдегидам (γ -ketoaldehydes), среди которых наиболее токсичны изолевугландины (isolevuglandins), или ИзоЛГ. ИзоЛГ настолько реактивны, что обнаруживались исключительно в виде аддуктов с лизинами белков или с азотом ФЭА [50]. Различия между «классическим» перекисным окислением и ИППОЛ обсуждаются в [53]. Если коротко, то «классическое» перекисное окисление липидов, которое широко обсуждалось ранее, как результат действия радикалов кислорода, обычно наблюдается в экспериментах *in vitro* и в морозильниках холодильников при хранении рыбы и мясных продуктов, но не *in vivo*.

Сами первооткрыватели ИППОЛ не ставили перед собой задачу найти ответ, какой из известных свободных радикалов мог инициировать этот путь окисления ПНЖК. По этой причине, механизмы образования невероятно большого разнообразия стерео- и позиционной изомерии продуктов аутоокисления АК и ДГК кислот оставались до недавнего времени не известными, как и радикал, который инициирует ИППОЛ.

Мы уже указывали выше, что ни один из хорошо исследованных радикалов не мог претендовать на роль инициатора ИППОЛ. Главное, ИППОЛ происходит внутри гидрофобной фазы мембраны, поскольку аутоокислению подвергаются ПНЖК, находящиеся в составе фосфолипидов. Единственный гидрофобный радикал $\cdot\text{NO}$ недостаточно химически активен, все остальные радикалы кислорода образуются в водной среде. Таким образом, единственным кандидатом на роль активатора ИППОЛ остаётся пергидроксильный радикал ($\text{HO}_2\cdot$).

Полное описание предполагаемого механизма активации аутоокисления ПНЖК $\text{HO}_2\cdot$ было опубликовано ранее [53]. Хотя пергидроксильный радикал был известен исследователям давно, и даже неоднократно предлагался в качестве радикала, ответственного за ОС [55–57], однако он всё равно не исследовался мидико-биологами, очевидно по причине его предполагаемой слишком низкой концентрации при физиологических значениях pH в клетках [53]. Недавними исследованиями нескольких лабораторий было установлено, что КЛ во внутренней мембране об-

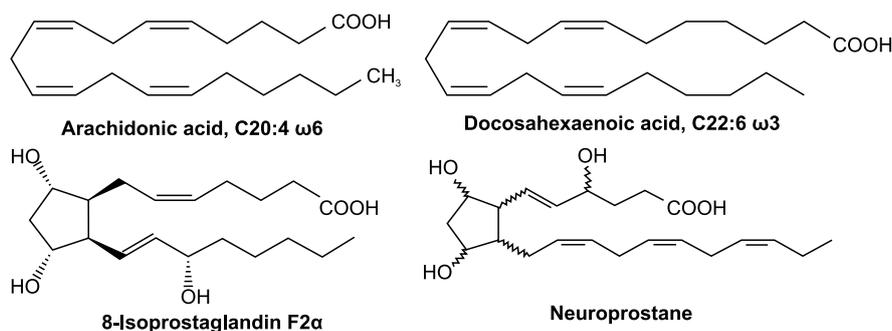


Рис. 4. Примеры продуктов ИППОЛ, получаемые из арахидоновой и докозагексаеновой кислот. В ходе аутоокисления инициированного HO_2^\cdot , родительская молекула ПНЖК теряет две ненасыщенные связи и дальнейшее присоединение двух молекул O_2 и внутри-молекулярная перестройка, которые происходят случайным образом. Рисунок заимствован из статьи [54].

Fig. 4. Examples of isoprostane pathway of lipid peroxidation (IPLP) products derived from arachidonic and docosahexaenoic acids. During the autoxidation initiated by HO_2^\cdot , the parent PUFA molecule loses two unsaturated bonds followed by attachment of two O_2 molecules and intramolecular rearrangements, which occur randomly. The figure was borrowed from the article [54].

разует кластеры, которые имеют суммарно сильные отрицательные заряды притягивающие протоны, в результате чего, в тонком слое воды, прилежащем к заряженной мембране, концентрации и подвижность протонов могут быть высокими [31, 58, 59]. Это помогает поставлять протоны к АТФ-синтазе и локальный pH около плотов КЛ может быть на несколько единиц ниже, чем в основной фазе компартмента. Это способствует образованию пергидроксильного радикала в реакции $\text{O}_2^\cdot + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{HO}_2^\cdot$ с $\text{pKa} = 4,88$ [60]. Эта реакция происходит на границе липидной фазы мембраны и прилегающего «кислого» слоя воды компартмента, куда выталкивается из липидной фазы образовавшийся супероксидный радикал (O_2^\cdot). Поскольку радикал HO_2^\cdot очень гидрофобная молекула, он попадает обратно в липидную часть мембраны, где достаточно устойчив, чтобы специфически прореагировать с ПНЖК [60].

Скорость образования HO_2^\cdot пропорционально зависит от существующей концентрации O_2^\cdot и pH водной среды, куда попадает выходящий из мембраны O_2^\cdot , а из места реакции ($\text{O}_2^\cdot + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{HO}_2^\cdot$) значительная часть, если не все, образовавшихся радикалов HO_2^\cdot удаляются в мембрану, что сдвигает всю реакцию вправо. Можно предположить, что закисление pH окружающей среды, которое наблюдается при гипоксии или сепсисе, также способствует сдвигу реакции в сторону образования гидропероксида, даже если из-за сниженной концентрации кислорода скорость образования супероксидного радикала снижается. Именно этот термодинамический сдвиг в сторону образования HO_2^\cdot является причиной старения, когда даже образование одной молекулы пергидроксида на тысяч молекул супероксидных радикалов в силу высокой специфичности HO_2^\cdot к реакции с ПНЖК приводит к постоянным нарушениям внутриклеточной и межклеточной регуляции изопростагландинами, и необратимому повреждению ФЭА и белков токсичными изокеталами. Мы предполагаем, что, хотя молекула КЛ содержит ЖК с двумя ненасыщенными связями, всё же именно около КЛ образуется больше всего HO_2^\cdot , который в силу высокой окислительной способности вызывает переокисление КЛ. Хотя возможно, что переокислению подвергается КЛ, в котором вместо линолевой кислоты в результате модификации появилась одна из ПНЖК.

Представленная нами гипотеза старения объясняет и подтверждает вывод известного испанского учёного

Барья (Barja), много лет изучавшего механизмы старения и длительности жизни на самых разных видах животных [59]. Barja [61] в одном из недавних обзоров сделал следующий вывод: «только два известных фактора коррелируют в обратном порядке с продолжительностью жизни у позвоночных животных, включая млекопитающих и птиц: а) скорость продукции митохондриями активных форм кислорода [62], и б) степень ненасыщенности клеточных мембран в тканях, включая митохондриальные» [61, 63, 64]. Представленная нами гипотеза указывает, что перечисленные Барья факторы не просто коррелируют, а непосредственно вовлечены в механизм старения. Гипотеза инициации ИППОЛ и перекисаации липидов, представленная в этой и других публикациях [53, 54, 65], не только даёт объяснение приведённому выше выводу Барья, но также объясняет и подтверждает вывод, сделанный многими исследованиями, что водорастворимые клеточные редокс антиоксиданты не оказывают влияния на продолжительность жизни [61, 66, 67]. Более того, хотя некоторые антиоксиданты могут оказывать влияние на длительность жизни, это может быть не связано с их прямым действием на АФК, а скорее опосредованы через другие механизмы, например, через модуляцию внутриклеточных сигналов [67], или действиями, подобным витаминам, при недостаточно хорошем содержании экспериментальных животных [61]. Отсутствие действия многих витаминов и активации некоторых антиоксидантных систем Барья объяснил тем, что радикал, или радикалы, которые ускоряют старение, оказывают своё вредное действие в липидной фазе, в то время, как многие антиоксиданты оказывают своё действие в водной среде [61]. Наша гипотеза о роли пергидроксильного радикала в активации ИППОЛ, как главного механизма старения подтверждает это предположение Барья.

Поскольку скорость образования и количество пергидроксильного радикала пропорционально существующей концентрации супероксидного радикала, обнаруженными нами многократное увеличение продукции O_2^\cdot при окислении ЖК неизбежно должно способствовать образованию HO_2^\cdot и, таким образом, стимулировать ИППОЛ и скорость старения. Можно поэтому ожидать, что при наличии МетС, когда организм человека переключается на преимущественное использование ЖК в качестве источника энергии, происходит увеличение скорости ста-

рения организма, что способствует развитию патологий, связанных с ОС. Активации ИППОЛ при старении будут также способствовать некоторые изменения, связанные с самим процессом старения. Например, активность митохондриальной супероксиддисмутазы 2 снижается вследствие потери с возрастом деацетилазной активности митохондриального фермента SIRT-3, что приводит к снижению скорости удаления супероксидного радикала [68].

ПРИРОДА MetC

Основатель радикальной теории старения Харман (Harman) характеризовал процесс старения, как «прогрессивное накопление вредных изменений» в клетках в ходе жизни [69]. Похожим образом, MetC также рассматривается как результат накопленных повреждений и неправильного образа жизни [70]. Очевидно, что такие формулировки не раскрывают сущности старения и MetC. Прежде всего, биологическое старение – это процесс развития организма во времени [71], когда организм человека проходит после рождения через последовательность стадий, от младенца до старого мужчины или женщины, и когда каждая стадия постэмбрионального онтогенеза управляется разными генами, контролируемых разными гормонами, внешней биологической и социальной средой, а также образом жизни.

С временной точки зрения, онтогенез человека можно разделить на три главных периода: созревания, период зрелости и репродукции, и пост-репродуктивный период. В процессе эволюции человека первые два периода подвергались интенсивному естественному отбору, в то время, как пострепродуктивный период почти не подвергался наследственному (естественному) отбору. По этой причине, гены, которые управляют этим периодом, скорее всего сохраняют свойства наших далёких предков.

Таким образом, с точки зрения нормального постэмбрионального онтогенеза, развитие MetC, в первую очередь, отражает нормальный процесс перехода из репродуктивного периода в пост-репродуктивную стадию жизни индивида. Очевидно, что только с учётом того, что пост-репродуктивная стадия находится под управлением генов наших далёких предков, можно понять суть MetC. Особенно резко переход из зрелой, репродуктивной стадии в пост-репродуктивную происходит у женщин в период менопаузы [11]. У мужчин и женщин происходят многочисленные изменения в форме тела, у женщин резко меняется гормональный статус, появляются признаки, которые свидетельствуют об их древнем происхождении, например, тёмные пятна меланина на коже, вероятно, указывают на африканское происхождение древних европейцев, избыточное оволосение тела и конечностей, и другие изменения.

С точки зрения онтогенеза, симптомы для постановки врачами диагноза «MetC» определяются новым типом метаболизма, когда уже не отдельные органы, как сердце, а весь организм использует ЖК в качестве основного источника энергии. Очевидно, что, например, резистентность к инсулину, который рассматривается многими исследователями как основополагающий признак MetC и диабета 2-го типа, может происходить из-за того, что ткани организма не нуждаются в инсулине, поскольку глюкоза не является главным субстратом для получения энергии. Сам диабет 2-го типа, по-видимому, появляется из-за несоответствия старого образа жизни, прежде всего из-за избыточного потребления углеводов, с «новым» типом метаболизма.

Если принять, что MetC – это не медицинский диагноз, а признак пост-репродуктивной стадии онтогенеза с определённым типом метаболизма и структурой тела, то многие вопросы, по поводу которых врачи ломают копья, просто отпадут. Переход из репродуктивной в пострепродуктивную стадию онтогенеза и развитие MetC, очевидно, связано в значительной мере со снижением физической активности, перееданием и у мужчин – с злоупотребления алкоголем и т. п.

В целом, становится ясно, что большинство медицинских проблем при MetC, наряду с изменением гормонального статуса, происходят: во-первых, из-за неправильного образа жизни – пожилые люди мало двигаются, много едят и едят не то, что в этом периоде нужно организму; во-вторых, из-за того, что повышенное потребление ЖК сопровождается повышенным производством АФК, что приводит к повышению скорости старения органов. Мы надеемся, что представленные новые знания побудят врачей и исследователей поменять фокус понимания MetC. Кстати, многое, как это постоянно происходит в медицине и в жизни, уже интуитивно применяется на практике: внедрение активного образа жизни, «здорового» питания и т. д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в данной работе данные о смене парадигмы окислительного стресса в конечном итоге поддерживают, а не опровергают, свободно-радикальную митохондриальную гипотезу старения, но главными радикалами, которые ответственны за процесс старения, являются супероксидный и пергидроксильный радикалы. В этом случае следует изменить представления об антиоксидантной защите.

Согласно представленной гипотезе, ведущая роль в механизме старения принадлежит изопростановому перекисному окислению, которое инициируется пергидроксильным радикалом. Многочисленные продукты ИППОЛ, прежде всего изопростаны, нарушают процессы внутри- и межклеточной регуляции, токсические продукты, например, ИзоЛГ, нарушают случайным образом функции белков, а повреждения мембранных фосфолипидов нарушают работу дыхательной цепи и образования АТФ.

Можно выделить два типа непосредственных повреждений при старении, как результат активации ИППОЛ. Один тип нарушений связан с митохондриальными дисфункциями, вызванными окислением кардиолипина и ФЭА, которые приводят к различного рода нарушениям со стороны полиферментных комплексов, прежде всего ферментов ОКСФОС. Второй тип нарушений вызывается прямым действием токсических продуктов, типа ИзоЛГ на лизин-содержащие белки фементов и ФЭА. К этому типу повреждений можно отнести мутации мтДНК, вызванные повреждением механизма репликации мтДНК [19, 20, 72]. Anderson et al. [72] показали, что *exo* домен мтДНК репликазы, Pol gamma, намного более чувствительнее к окислительному повреждению, чем *pol* домен. Авторы предположили, что при окислительном повреждении экзонуклеазная активность повреждается быстрее, чем активность полимеразы. Повреждённая Pol gamma допускает ошибки, в результате чего число мутаций увеличивается в 20 раз в сравнении с неповреждённым ферментом [72]. ФЭА может быть повреждён обоими механизмами: через аутоокисление ПНЖК при С2, и путём образования аддуктов этаноламина с ИзоЛГ, образуемыми в ходе ИППОЛ активированным HO_2^{\cdot} .

Постепенные и разнообразные нарушения митохондриальных и клеточных функций не приводят к очевидной и чёткой, а значит диагностируемой, клинической картине старения органов. Благодаря избыточности дыхательных комплексов и ферментов в митохондриях, долгое время эти нарушения остаются незамеченными. Как мы уже указывали ранее, возможно, что в тяжёлых случаях эти изменения лежат в основе множественных функциональных соматических синдромов без ясной клинической картины [45].

ЛИТЕРАТУРА

- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180
- Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513
- Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev.* 2002; 7(2): 115-130. doi: 10.1023/a:1015320423577
- Schaper J, Meiser E, Stammler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res.* 1985; 56(3): 377-391. doi: 10.1161/01.RES.56.3.377
- Гурин А.М. Структурно-функциональные особенности сердечной мышечной ткани человека. *Современные наукоёмкие технологии.* 2009; 11(Прил.): 28-40.
- Opie LH, Lopaschuk GD. Fuels: aerobic and anaerobic metabolism. In: Opie LH (ed.) *Heart Physiology: From Cell to Circulation.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 306-354.
- Rolfe DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 1997; 77(3): 731-758. doi: 10.1152/physrev.1997.77.3.731
- Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Bernier M, Sollott SJ, Fabri E, Navas P, et al. Reconsidering the role of mitochondria in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70(11): 1334-1342. doi: 10.1093/geronol/glv070
- Panov AV. Synergistic oxidation of fatty acids, glucose and amino acids metabolites by isolated rat heart mitochondria. *EC Cardiology.* 2018; 5(4): 198-208.
- Panov AV, Dikalov SI. The mitochondrial metabolism and the age-associated cardiovascular diseases. *EC Cardiology.* 2018; 5(11): 750-769.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(6): 2404-2411. doi: 10.1210/jc.2003-030242
- Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513
- Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998; 78(2): 547-581. doi: 10.1152/physrev.1998.78.2.547
- Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1067(1): 10-21. doi: 10.1196/annals.1354.003
- Ryzhkova AI, Sazonova MA, Sinyov VV, Galitsyna EV, Chicheva MM, Melnichenko AA, et al. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018; 14: 1933-1942. doi: 10.2147/TCRM.S154863
- Volobueva A, Grechko A, Yet S-F, Sobenin I, Orekhov A. Changes in mitochondrial genome associated with predisposition to atherosclerosis and related disease. *Biomolecules.* 2019; 9(8): 377. doi: 10.3390/biom9080377
- Pinto M, Moraes CT. Mechanisms linking mtDNA damage and aging. *Free Radic Biol Med.* 2015; 85: 250-258. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.005
- Szczepanowska K, Trifunovic A. Origins of mtDNA mutations in ageing. *Essays Biochem.* 2017; 61(3): 325-337. doi: 10.1042/EBC20160090
- DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2017; 33: 89-104. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.006
- Chocron ES, Munkácsya E, Pickering AM. Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age associated disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019; 1865(2): 285-297. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.035
- Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417(1): 1-13. doi: 10.1042/BJ20081386
- Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2016; 100: 14-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001
- Sawyer DT, Valentine JS. How super is superoxide? *Acc Chem Res.* 1981; 14: 393-400. doi: 10.1021/ar00072a005
- Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology. *Trends. Endocrinol Metab.* 2009; 20(8): 394-401. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.004
- Hernando-Rodriguez B, Artal-Sanz M. Mitochondrial quality control mechanisms and the PHB (prohibitin) complex. *Cells.* 2018; 7(12): 238. doi: 10.3390/cells7120238
- Marchetti P, Castedo M, Susin SA, Zamzami N, Hirsh T, Macho A, et al. Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis. *J Exp Med.* 1996; 184(3): 1155-1160. doi: 10.1084/jem.184.3.1155
- Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Role of cardiolipin peroxidation and Ca²⁺ in mitochondrial dysfunction and disease. *Cell Calcium.* 2009; 45(6): 643-650. doi: 10.1016/j.ceca.2009.03.012
- Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Mitochondrial dysfunction in brain aging: role of oxidative stress and cardiolipin. *Neurochem Int.* 2011; 58(4): 447-457. doi: 10.1016/j.neuint.2010.12.016
- Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem.* 2004; 279: 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200
- Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(23): 9383-9387. doi: 10.1073/pnas.87.23.9383
- Jouhet J. Importance of the hexagonal lipid phase in biological membrane organization. *Front Plant Sci.* 2013; 4: 494. doi: 10.3389/fpls.2013.00494
- Horvath SE, Daum G. Lipids of mitochondria. *Prog Lipid Res.* 2013; 52(4): 590-614. doi: 10.1016/j.plipres.2013.07.002
- Haines TH. A new look at Cardiolipin. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(10): 1997-2002. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.09.008
- Sathappa M, Alder NN. The ionization properties of cardiolipin and its variants in model bilayers. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1858(6): 1362-1372. doi: 10.1016/j.bbamem.2016.03.007
- Houtkooper RH, Vaz FM. Cardiolipin, the heart of mitochondrial metabolism. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(16): 2493-2506. doi: 10.1007/s00018-008-8030-5
- Lewis RN, McElhaney RN. The physicochemical properties of cardiolipin bilayers and cardiolipin-containing lipid membranes. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(10): 2069-2079. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.03.014
- Beyer K, Klingenberg M. ADP/ATP carrier protein from beef heart mitochondria has high amounts of tightly bound cardiolipin, as revealed by ³¹P nuclear magnetic resonance. *Biochemistry.* 1985; 24(15): 3821-3826. doi: 10.1021/bi00336a001
- Van Meer G, de Kroon AI. Lipid map of the mammalian cell. *J Cell Sci.* 2011; 124(1): 5-8. doi: 10.1242/jcs.071233
- Lee HJ, Mayette J, Rapoport SI, Bazinet RP. Selective remodeling of cardiolipin fatty acids in the aged rat heart. *Lipids Health Dis.* 2006; 5(1): 2. doi: 10.1186/1476-511X-5-2
- Han X, Yang J, Yang K, Zhao Z, Abendschein DR, Gross RW. Alterations in myocardial cardiolipin content and composition occur

at the very earliest stages of diabetes: a shotgun lipidomics study. *Biochemistry*. 2007; 46(21): 6417-6428. doi: 10.1021/bi7004015

41. Morrow JD, Awad JA, Wu A, Zackert WE, Daniel VC, Roberts LJ, 2nd. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) *in vivo*. *J Biol Chem*. 1996; 271(38): 23185-23190. doi: 10.1074/jbc.271.38.23185

42. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) *in vivo* from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1998; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605

43. Wittig I, Schagger H. Supramolecular organization of ATP synthase and respiratory chain in mitochondrial membranes. *Biophys Biochim Acta*. 2009; 1787(6): 672-680. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.12.016

44. Bultema JB, Braun HP, Boekema EJ, Kouril R. Megacomplex organization of the oxidative phosphorylation system by structural analysis of respiratory chain supercomplexes from tomato. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1787(1): 60-67. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.10.010

45. Petersen MW, Skovenborg EL, Rask CU, Hoeg MD, Ornbol E, Schroder A. Physical comorbidity in patients with multiple functional somatic syndromes. A register-based case-control study. *J Psychosom Res*. 2018; 104: 22-28. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.005

46. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) *in vivo* from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1988; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605

47. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, Blair IA, Roberts LJ. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F2-isoprostanes) are formed *in situ* on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(22): 10721-10725. doi: 10.1073/pnas.89.22.10721

48. Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem*. 2004; 279(14): 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200

49. Musiek ES, Yin H, Milne GL, Morrow JD. Recent advances in the biochemistry and clinical relevance of the isoprostane pathway. *Lipids*. 2005; 40(10): 987-994. doi: 10.1007/s11745-005-1460-7

50. Montine TJ, Morrow JD. Fatty acid oxidation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2005; 166(5): 1283-1285. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62347-4

51. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 2004; 18(15): 1791-1800. doi: 10.1096/fj.04-2330rev

52. Davies SS, Roberts LJ. F2-isoprostanes as an indicator and risk factor for coronary heart disease. *Free Rad Biol Med*. 2011; 50(5): 559-566. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.023

53. Panov A. Perohydroxyl radical (HO₂[•]) as inducer of the isoprostane lipid peroxidation in mitochondria. *Mol Biol*. 2018; 52: 295-305. doi: 10.1134/S0026893318020097

54. Panov AV, Dikalov SI. Cardiolipin, perhydroxyl radicals and lipid peroxidation in mitochondrial dysfunctions and aging. *Oxidative medicine and cellular longevity*. *Forthcoming 2020*.

55. Bielski BH, Arudi RL, Sutherland MW. A study of the reactivity of HO₂/O₂⁻ with unsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 1983; 258(8): 4759-4761.

56. Gebicki JM, Bielski BHJ. Comparison of the capacities of the perhydroxyl and the superoxide radicals to initiate chain oxidation of linoleic acid. *J Am Chem Soc*. 1981; 103: 7020-7022. doi: 10.1021/ja00413a066

57. De Grey ADNJ. HO₂[•] the forgotten radical. *DNA Cell Biology*. 2002; 21(4): 251-257. doi: 10.1089/104454902753759672

58. Haines TH, Dencher NA. Cardiolipin: a proton trap for oxidative phosphorylation. *FEBS Lett*. 2002; 528(1-3): 35-39. doi: 10.1016/S0014-5793(02)03292-1

59. Arnarez C, Marrink SJ, Periole X. Identification of cardiolipin binding sites on cytochrome c oxidase at the entrance of proton channels. *Sci Rep*. 2013; 3: 1263. doi: 10.1038/srep01263

60. Bielski BHJ. Reevaluation of the spectral and kinetic properties of HO₂[•] and O₂^{•-} free radicals. *Photochem Photobiol*. 1978; 28(4-5): 645-649. doi: 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06986.x

61. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014; 127: 1-27. doi: 10.1016/B978-0-12-394625-6.00001-5

62. Lambert AJ, Boysen HM, Buckingham JA, Yang T, Podlutzky A, Austad SN, et al. Low rates of hydrogen peroxide production by isolated heart mitochondria associate with long maximum lifespan in vertebrate homeotherms. *Aging Cell*. 2007; 6: 607-618. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00312.x

63. Pamplona R, Barja B, Portero-Otin M. Membrane fatty acid unsaturation, protection against oxidative stress, and maximum life span: a homeoviscous-longevity adaptation? *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 959: 475-490. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02118.x

64. Naudi A, Jove M, Ayala V, Portero-Otin M, Barja G, Pamplona R. Regulation of membrane unsaturation as antioxidant adaptive mechanisms in long-lived animal species. *Free Radic Antioxid*. 2011; 1(3): 3-12. doi: 10.5530/ax.2011.3.2

65. Panov A. Mitochondrial production of perhydroxyl radical (HO₂[•]) as inducer of aging and related pathologies. *J Biochem Biophys*. 2017; 1(1): 105.

66. Lennicke C, Cocheme HM. Redox signaling and ageing insights from Drosophila. *Biochem Soc Trans*. 2020; 48(2): 367-377. doi: 10.1042/BST20190052

67. Detienne G, De Haes W, Mergan L, Edwards SL, Temmerman L, Van Bael S. Beyond ROS clearance: Peroxiredoxins in stress signaling and aging. *Ageing Res Rev*. 2018; 44: 33-48. doi: 10.1016/j.arr.2018.03.005

68. Dikalov SI, Dikalova AE. Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 31(10): 710-721. doi: 10.1089/ars.2018.7632

69. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78(11): 7124-7128. doi: 10.1073/pnas.78.11.7124

70. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180

71. Morris CW. *Academic press dictionary of science and technology*. California, San-Diego: Academic Press, Inc.; 1992.

72. Anderson AP, Luo X, Russell W, Yin YW. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(2): 817-829. doi: 10.1093/nar/gkz1018

REFERENCES

1. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180

2. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513

3. Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev*. 2002; 7(2): 115-130. doi: 10.1023/a:1015320423577

4. Schaper J, Meiser E, Stammler G. Ultrastructural morphometric analysis of myocardium from dogs, rats, hamsters, mice, and from human hearts. *Circ Res*. 1985; 56(3): 377-391. doi: 10.1161/01.RES.56.3.377

5. Gurin AM. Structural and functional features of the human cardiac muscle tissue. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2009; 11(Suppl.): 28-40. (In Russ.)

6. Opie LH, Lopaschuk GD. Fuels: aerobic and anaerobic metabolism. In: Opie LH (ed.) *Heart Physiology: From Cell to Circulation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 306-354.

7. Rolfe DFS, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*. 1997; 77(3): 731-758. doi: 10.1152/physrev.1997.77.3.731

8. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Bernier M, Sollott SJ, Fabri E, Navas P, et al. Reconsidering the role of mitochondria in aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70(11): 1334-1342. doi: 10.1093/gerona/glv070

9. Panov AV. Synergistic oxidation of fatty acids, glucose and amino acids metabolites by isolated rat heart mitochondria. *EC Cardiology*. 2018; 5(4): 198-208.

10. Panov AV, Dikalov SI. The mitochondrial metabolism and the age-associated cardiovascular diseases. *EC Cardiology*. 2018; 5(11): 750-769.
11. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2404-2411. doi: 10.1210/jc.2003-030242
12. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2): 399-404. doi: 10.1210/jc.2006-0513
13. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*. 1998; 78(2): 547-581. doi: 10.1152/physrev.1998.78.2.547
14. Harman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span. *Ann NY Acad Sci*. 2006; 1067(1): 10-21. doi: 10.1196/annals.1354.003
15. Ryzhkova AI, Sazonova MA, Sinyov VV, Galitsyna EV, Chicheva MM, Melnichenko AA, et al. Mitochondrial diseases caused by mtDNA mutations: a mini-review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018; 14: 1933-1942. doi: 10.2147/TCRM.S154863
16. Volobueva A, Grechko A, Yet S-F, Sobenin I, Orekhov A. Changes in mitochondrial genome associated with predisposition to atherosclerosis and related disease. *Biomolecules*. 2019; 9(8): 377. doi: 10.3390/biom9080377
17. Pinto M, Moraes CT. Mechanisms linking mtDNA damage and aging. *Free Radic Biol Med*. 2015; 85: 250-258. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.005
18. Szczepanowska K, Trifunovic A. Origins of mtDNA mutations in ageing. *Essays Biochem*. 2017; 61(3): 325-337. doi: 10.1042/EBC20160090
19. DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2017; 33: 89-104. doi: 10.1016/j.arr.2016.04.006
20. Chocron ES, Munkácsya E, Pickering AM. Cause or casualty: The role of mitochondrial DNA in aging and age associated disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019; 1865(2): 285-297. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.035
21. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 2009; 417(1): 1-13. doi: 10.1042/BJ20081386
22. Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med*. 2016; 100: 14-31. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.001
23. Sawyer DT, Valentine JS. How super is superoxide? *Acc Chem Res*. 1981; 14: 393-400. doi: 10.1021/ar00072a005
24. Artal-Sanz M, Tavernarakis N. Prohibitin and mitochondrial biology. *Trends Endocrinol Metab*. 2009; 20(8): 394-401. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.004
25. Hernando-Rodriguez B, Artal-Sanz M. Mitochondrial quality control mechanisms and the PHB (prohibitin) complex. *Cells*. 2018; 7(12): 238. doi: 10.3390/cells7120238
26. Marchetti P, Castedo M, Susin SA, Zamzami N, Hirsh T, Macho A, et al. Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis. *J Exp Med*. 1996; 184(3): 1155-1160. doi: 10.1084/jem.184.3.1155
27. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Role of cardiolipin peroxidation and Ca²⁺ in mitochondrial dysfunction and disease. *Cell Calcium*. 2009; 45(6): 643-650. doi: 10.1016/j.ceca.2009.03.012
28. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Mitochondrial dysfunction in brain aging: role of oxidative stress and cardiolipin. *Neurochem Int*. 2011; 58(4): 447-457. doi: 10.1016/j.neuint.2010.12.016
29. Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem*. 2004; 279: 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200
30. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ, 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87(23): 9383-9387. doi: 10.1073/pnas.87.23.9383
31. Jouhet J. Importance of the hexagonal lipid phase in biological membrane organization. *Front Plant Sci*. 2013; 4: 494. doi: 10.3389/fpls.2013.00494
32. Horvath SE, Daum G. Lipids of mitochondria. *Prog Lipid Res*. 2013; 52(4): 590-614. doi: 10.1016/j.plipres.2013.07.002
33. Haines TH. A new look at Cardiolipin. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788(10): 1997-2002. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.09.008
34. Sathappa M, Alder NN. The ionization properties of cardiolipin and its variants in model bilayers. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1858(6): 1362-1372. doi: 10.1016/j.bbamem.2016.03.007
35. Houtkooper RH, Vaz FM. Cardiolipin, the heart of mitochondrial metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65(16): 2493-2506. doi: 10.1007/s00018-008-8030-5
36. Lewis RN, McElhaney RN. The physicochemical properties of cardiolipin bilayers and cardiolipin-containing lipid membranes. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1788(10): 2069-2079. doi: 10.1016/j.bbamem.2009.03.014
37. Beyer K, Klingenberg M. ADP/ATP carrier protein from beef heart mitochondria has high amounts of tightly bound cardiolipin, as revealed by 31P nuclear magnetic resonance. *Biochemistry*. 1985; 24(15): 3821-3826. doi: 10.1021/bi00336a001
38. van Meer G, de Kroon AL. Lipid map of the mammalian cell. *J Cell Sci*. 2011; 124(1): 5-8. doi: 10.1242/jcs.071233
39. Lee HJ, Mayette J, Rapoport SI, Bazinet RP. Selective remodeling of cardiolipin fatty acids in the aged rat heart. *Lipids Health Dis*. 2006; 5(1): 2. doi: 10.1186/1476-511X-5-2
40. Han X, Yang J, Yang K, Zhao Z, Abendschein DR, Gross RW. Alterations in myocardial cardiolipin content and composition occur at the very earliest stages of diabetes: a shotgun lipidomics study. *Biochemistry*. 2007; 46(21): 6417-6428. doi: 10.1021/bi7004015
41. Morrow JD, Awad JA, Wu A, Zackert WE, Daniel VC, Roberts LJ, 2nd. Nonenzymatic free radical-catalyzed generation of thromboxane-like compounds (isothromboxanes) in vivo. *J Biol Chem*. 1996; 271(38): 23185-23190. doi: 10.1074/jbc.271.38.23185
42. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1998; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605
43. Wittig I, Schägger H. Supramolecular organization of ATP synthase and respiratory chain in mitochondrial membranes. *Biophys Biochim Acta*. 2009; 1787(6): 672-680. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.12.016
44. Bultema JB, Braun HP, Boekema EJ, Kouril R. Megacomplex organization of the oxidative phosphorylation system by structural analysis of respiratory chain supercomplexes from tomato. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1787(1): 60-67. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.10.010
45. Petersen MW, Skovenborg EL, Rask CU, Hoeg MD, Ornbol E, Schroder A. Physical comorbidity in patients with multiple functional somatic syndromes. A register-based case-control study. *J Psychosom Res*. 2018; 104: 22-28. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.11.005
46. Roberts LJ, Montine TJ, Markesbery WR, Tapper AR, Hardy P, Chemtob S, et al. Formation of isoprostane-like compounds (neuroprostanes) in vivo from docosahexaenoic acid. *J Biol Chem*. 1988; 273(22): 13605-13612. doi: 10.1074/jbc.273.22.13605
47. Morrow JD, Awad JA, Boss HJ, Blair IA, Roberts LJ. Non-cyclooxygenase-derived prostanoids (F₂-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(22): 10721-10725. doi: 10.1073/pnas.89.22.10721
48. Brame CJ, Boutaud O, Davies SS, Yang T, Oates JA, Roden D, et al. Modification of proteins by isoketal-containing oxidized phospholipids. *J Biol Chem*. 2004; 279(14): 13447-13451. doi: 10.1074/jbc.M313349200
49. Musiek ES, Yin H, Milne GL, Morrow JD. Recent advances in the biochemistry and clinical relevance of the isoprostane pathway. *Lipids*. 2005; 40(10): 987-994. doi: 10.1007/s11745-005-1460-7
50. Montine TJ, Morrow JD. Fatty acid oxidation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 2005; 166(5): 1283-1285. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62347-4

51. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J*. 2004; 18(15): 1791-1800. doi: 10.1096/fj.04-2330rev
52. Davies SS, Roberts LJ. F2-isoprostanes as an indicator and risk factor for coronary heart disease. *Free Rad Biol Med*. 2011; 50(5): 559-566. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.023
53. Panov A. Perhydroxyl radical (HO₂•) as inducer of the isoprostane lipid peroxidation in mitochondria. *Mol Biol*. 2018; 52: 295-305. doi: 10.1134/S0026893318020097
54. Panov AV, Dikalov SI. Cardiolipin, perhydroxyl radicals and lipid peroxidation in mitochondrial dysfunctions and aging. *Oxidative medicine and cellular longevity*. *Forthcoming* 2020.
55. Bielski BH, Arudi RL, Sutherland MW. A study of the reactivity of HO₂/O₂• with unsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. 1983; 258(8): 4759-4761.
56. Gebicki JM, Bielski BHJ. Comparison of the capacities of the perhydroxyl and the superoxide radicals to initiate chain oxidation of linoleic acid. *J Am Chem Soc*. 1981; 103: 7020-7022. doi: 10.1021/ja00413a066
57. De Grey ADNJ. HO₂• the forgotten radical. *DNA Cell Biology*. 2002; 21(4): 251-257. doi: 10.1089/104454902753759672
58. Haines TH, Dencher NA. Cardiolipin: a proton trap for oxidative phosphorylation. *FEBS Lett*. 2002; 528(1-3): 35-39. doi: 10.1016/S0014-5793(02)03292-1
59. Arnarez C, Marrink SJ, Periole X. Identification of cardiolipin binding sites on cytochrome c oxidase at the entrance of proton channels. *Sci Rep*. 2013; 3: 1263. doi: 10.1038/srep01263
60. Bielski BHJ. Reevaluation of the spectral and kinetic properties of HO₂• and O₂• free radicals. *Photochem Photobiol*. 1978; 28(4-5): 645-649. doi: 10.1111/j.1751-1097.1978.tb06986.x
61. Barja G. The mitochondrial free radical theory of aging. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2014; 127: 1-27. doi: 10.1016/B978-0-12-394625-6.00001-5
62. Lambert AJ, Boysen HM, Buckingham JA, Yang T, Podlutzky A, Austad SN, et al. Low rates of hydrogen peroxide production by isolated heart mitochondria associate with long maximum lifespan in vertebrate homeotherms. *Aging Cell*. 2007; 6: 607-618. doi: 10.1111/j.1474-9726.2007.00312.x
63. Pamplona R, Barja B, Portero-Otin M. Membrane fatty acid unsaturation, protection against oxidative stress, and maximum life span: a homeoviscous-longevity adaptation? *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 959: 475-490. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02118.x
64. Naudi A, Jove M, Ayala V, Portero-Otin M, Barja G, Pamplona R. Regulation of membrane unsaturation as antioxidant adaptive mechanisms in long-lived animal species. *Free Radic Antioxid*. 2011; 1(3): 3-12. doi: 10.5530/ax.2011.3.2
65. Panov A. Mitochondrial production of perhydroxyl radical (HO₂•) as inducer of aging and related pathologies. *J Biochem Biophys*. 2017; 1(1): 105.
66. Lennicke C, Cocheme HM. Redox signaling and ageing insights from *Drosophila*. *Biochem Soc Trans*. 2020; 48(2): 367-377. doi: 10.1042/BST20190052
67. Detienne G, De Haes W, Mergan L, Edwards SL, Temmerman L, Van Bael S. Beyond ROS clearance: Peroxiredoxins in stress signaling and aging. *Ageing Res Rev*. 2018; 44: 33-48. doi: 10.1016/j.arr.2018.03.005
68. Dikalov SI, Dikalova AE. Crosstalk between mitochondrial hyperacetylation and oxidative stress in vascular dysfunction and hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2019; 31(10): 710-721. doi: 10.1089/ars.2018.7632
69. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78(11): 7124-7128. doi: 10.1073/pnas.78.11.7124
70. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009; 2(5-6): 231-237. doi: 10.1242/dmm.001180
71. Morris CW. *Academic press dictionary of science and technology*. California, San-Diego: Academic Press, Inc.; 1992.
72. Anderson AP, Luo X, Russell W, Yin YW. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity. *Nucleic Acids Res*. 2020; 48(2): 817-829. doi: 10.1093/nar/gkz1018

Сведения об авторах

Панов Александр Васильевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alexander.panov55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8198-7780>

Дикалов Сергей Иванович – доцент, директор лаборатории свободных радикалов в медицине отдела клинической фармакологии, Департамент медицины, Медицинский центр Университета Вандербильта, e-mail: sergey.dikalov@vanderbilt.edu, <https://orcid.org/0000-0003-2976-6184>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Колесникова Любовь Ильинична – академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Колесников Сергей Иванович – академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Information about authors

Alexander V. Panov – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Department of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alexander.panov55@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8198-7780>

Sergey I. Dikalov – Associate Professor of Medicine, Director of Free Radicals in Medicine Core, Division of Clinical Pharmacology, Vanderbilt University Medical Center, e-mail: sergey.dikalov@vanderbilt.edu, <https://orcid.org/0000-0003-2976-6184>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Department of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Lyubov I. Kolesnikova – Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Sergey I. Kolesnikov – Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Статья получена: 16.07.2020. Статья принята: 10.08.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 16.07.2020. Accepted: 10.08.2020. Published: 26.08.2020.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.6

НСV-инфекция в Республике Саха (Якутия) и роль её генотипов в клинических исходах болезни

Семенова В.К.¹, Слепцова С.С.¹, Малов С.И.², Савилов Е.Д.³, Семенов С.И.¹, Малов И.В.², Степаненко Л.А.², Огарков О.Б.³

¹ ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58, Россия); ² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ³ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Семенова Валентина Климовна, e-mail: svk.valia@yandex.ru

Резюме

Целью исследования является изучение эпидемических проявлений НСV-инфекции в Республике Саха (Якутия) для разработки рекомендаций по повышению эффективности и качества лечебных и профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования. В работе использованы материалы официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора Республики Саха (Якутия) за 1994–2018 гг., и данные электронного регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)» (2019 г.). Молекулярно-биологические исследования с изучением генотипа вируса гепатита С выполнены совместно на базе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (2007–2011 гг., n = 75). Для оценки эпидемиологической ситуации темп прироста заболеваемости рассчитан на основе данных, выравненных методом наименьших квадратов. Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS 17. Критический уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты. В Республике Саха (Якутия) сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости ХГС с неблагоприятными тенденциями развития эпидемического процесса. Анализ распределения различных вариантов генотипов НСV позволил установить преобладание генотипа 1b, что может определять высокую частоту цирроза и первичного рака печени. Сложившаяся в республике ситуация по заболеваемости вирусными гепатитами требует детального мониторинга, совершенствования эпидемиологического надзора и внедрения современных методов лечения. Также необходимо повысить качество проводимой санитарно-просветительской работы среди населения республики.

Ключевые слова: гепатит С, заболеваемость, генотип, регистр, Республика Саха (Якутия)

Для цитирования: Семенова В.К., Слепцова С.С., Малов С.И., Савилов Е.Д., Семенов С.И., Малов И.В., Степаненко Л.А., Огарков О.Б. НСV-инфекция в Республике Саха (Якутия) и роль её генотипов в клинических исходах болезни. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 45-50. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.6

HCV Infection in the Republic of Sakha (Yakutia) and Its Role of Genotypes in Clinical Outcomes of the Disease

Semenova V.K.¹, Sleptsova S.S.¹, Semenov S.I.¹, Malov S.I.², Savilov E.D.³, Malov I.V.², Stepanenko L.A.², Ogarkov O.B.³

¹ North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov (Belinskogo str. 58, Yakutsk 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation); ² Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation);

³ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Valentina K. Semenova, e-mail: svk.valia@yandex.ru

Abstract

Aim of the research. To study the epidemic manifestations of HCV infection in the Republic of Sakha (Yakutia) in order to develop recommendations for improving the effectiveness and quality of treatment and prevention measures.

Materials and methods. The paper uses materials from the official statistics of the Territorial Department of Rosпотребнадзор of the Republic of Sakha (Yakutia) for 1994–2018, and data from the electronic register «Chronic viral hepatitis in the RS (Ya)» (2019). Molecular and biological studies of the genotype of the hepatitis C virus were performed jointly on the basis of the Federal state budgetary Institution «Central research Institute of epidemiology» of Rosпотребнадзор (2007–2011, n = 75). To assess the epidemiological situation, the rate of increase in morbidity is calculated on the basis of data equalized by the method of least squares. Statistical processing was performed using the SPSS 17 program. The critical significance level is assumed to be 0.05.

Results. Thus, the study of long-term dynamics of the incidence of viral hepatitis shows that in the Republic of Sakha (Yakutia) a consistently high level of incidence of HCV with adverse trends in the development of the epidemic process remains. Analysis of the distribution of different variants of HCV genotypes allowed us to establish the prevalence of genotype 1b, which can determine the high frequency of cirrhosis and primary liver cancer. The current situation in the Republic regarding the incidence of viral hepatitis requires detailed monitoring, improvement of epidemiological surveillance and introduction of modern treatment methods. It is also necessary to improve the quality of health education among the population of the Republic.

Key words: hepatitis C, incidence, genotype, registry, Republic of Sakha (Yakutia)

For citation: Semenova V.K., Sleptsova S.S., Semenov S.I., Malov S.I., Savilov E.D., Malov I.V., Stepanenko L.A., Ogarkov O.B. HCV infection in the Republic of Sakha (Yakutia) and its role of genotypes in clinical outcomes of the disease. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 45-50. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.6

ВВЕДЕНИЕ

В 2016 г. Европейское региональное бюро ВОЗ при участии представителей Российской Федерации утвердило план действий по борьбе со всеми вирусными гепатитами с особым акцентом на гепатиты В и С. Следует отметить, что в настоящее время для этих форм парентеральных гепатитов имеет место негативная тенденция к увеличению доли больных с хроническим течением заболевания, что более выражено проявилось при вирусном гепатите С (ВГС). Заболевание протекает преимущественно лёгкой и безжелтушной форме, но имеет тенденцию к переходу в хроническую форму, которая в свою очередь приводит к циррозу печени (27 %) и гепатоцеллюлярной карциноме (25 %) [1–3].

Так, в Российской Федерации цирроз печени вследствие заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С диагностируется в 26 % случаев, а тяжёлое поражение печени, требующее трансплантации – в 32 % случаев [4]. И это тем более важно, что в последние годы идёт изменение этиологической структуры хронических форм гепатитов В и С с выраженным преобладанием в ней именно ВГС, доля которого с начала регистрации (1999 г.) возросла с 54,8 до 77,6 % (2018 г.).

Исследования по генотипированию изолятов ВГС установили циркуляцию 6 генотипов и более 90 субтипов. В Российской Федерации выявлено 4 субтипа – 1a, 1b, 2 и 3a, из которых субтип 1b является преобладающим [5].

Республика Саха (Якутия) относится к регионам с высоким уровнем распространённости хронических вирусных гепатитов, в том числе увеличением случаев заболеваемости гепатитом С, наиболее интенсивным вовлечением в эпидемический процесс лиц молодого возраста [6]. Сложность изучения распространённости HCV-инфекции среди жителей Республики обусловлена как латентным и малосимптомным течением у большинства больных, так и недостаточным охватом скрининга среди населения, а также географическими, климатическими особенностями региона, увеличением миграционных потоков в промышленных районах Республики, в условиях которых возрастает необходимость в проведении мониторинга эпидемиологической обстановки по гепатиту С.

Целью исследования является изучение эпидемических проявлений HCV-инфекции в Республике Саха (Якутия) для разработки рекомендаций по повышению эффективности и качества лечебных и профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы материалы официальной статистики Территориального управления Роспотребнад-

зора Республики Саха (Якутия) за 1994–2018 гг. и данные электронного регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС(Я)» (2019 г.). Молекулярно-биологические исследования с изучением генотипа вируса гепатита С выполнены совместно на базе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (2007–2011 гг., $n = 75$).

Для оценки эпидемиологической ситуации темп прироста заболеваемости рассчитан на основе данных, выравненных методом наименьших квадратов. Статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере с помощью программы SPSS 17 с применением общепринятых параметрических и непараметрических критериев статистики. Критический уровень статистической значимости принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как свидетельствуют представленные на рис. 1 данные, республиканские годовые показатели заболеваемости острыми формами гепатита С (ОГС) в РС (Я) практически во всех случаях, за исключением 2016 и 2018 гг., были ниже аналогичных данных РФ (t-критерий, $P = 0,002$). Тем не менее, многолетнее распределение заболеваемости ОГС в РФ и РС (Я) существенно различалось. Эти различия в большей степени коснулись первой половины анализируемого периода. В РФ с 1994 по 2000 г. имело место стремительное нарастание инцидентности. Годовой темп прироста (Тпр), рассчитанный с использованием метода наименьших квадратов, составил 42,5 %, коэффициент ранговой корреляции Спирмена равен $\rho = 1$ при статистической значимости $P < 0,01$, с последующим выраженным её снижением до 2006 г. (Тпр = $-40,8$ %, $r = -1$, $P < 0,01$). И лишь во второй половине рассматриваемого периода снижение заболеваемости ОВГС происходило с меньшей интенсивностью и тем не менее обладало высокой статистической значимостью (Тпр = $-12,3$ %, $r = -0,98$, $P < 0,01$).

В Якутии изменение многолетней заболеваемости носило более сглаженный характер: относительно выраженный подъём (1994–1999 гг.) с дальнейшим её снижением до 2006 г. (Тпр = 11,5 %, $r = 0,55$, $P = 0,257$ / Тпр = $-10,9$ %, $r = -0,48$, $P = 0,226$), соответственно) и лишь в последующие годы темпы снижения заболеваемости значительно снизились, хотя и носили статистически значимый характер (Тпр = $-4,3$ %, $r = -0,56$, $P = 0,046$).

Такое различие в движении многолетней заболеваемости сказалось при сравнительной оценке коэффициентов корреляции двух сравниваемых рядов (РФ и РС (Я)). За весь период наблюдения коэффициент корреляции Спирмена характеризовался лишь средней силой связи (0,639).

В последние годы в РС (Я), как, впрочем, и во всём мире, происходят изменения в этиологической структуре хронических форм гепатитов В и С с выраженным

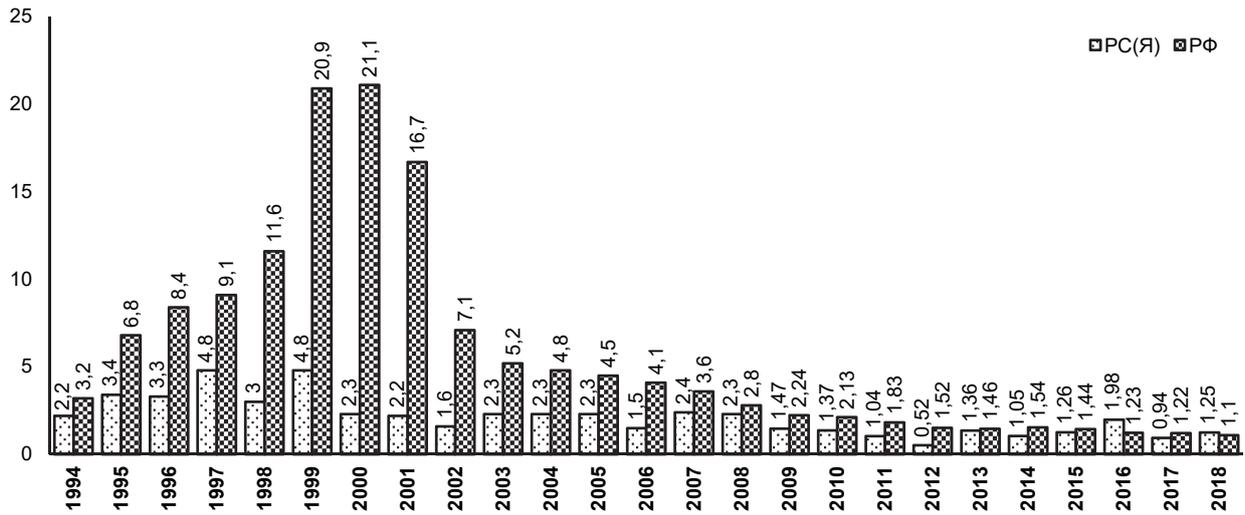


Рис. 1. Заболеваемость острыми формами гепатита С в РС (Я) и РФ с 1994 по 2018 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 1. Incidence of acute hepatitis C in the RS (Ya) and the Russian Federation from 1994 to 2018 (per 100,000 population)

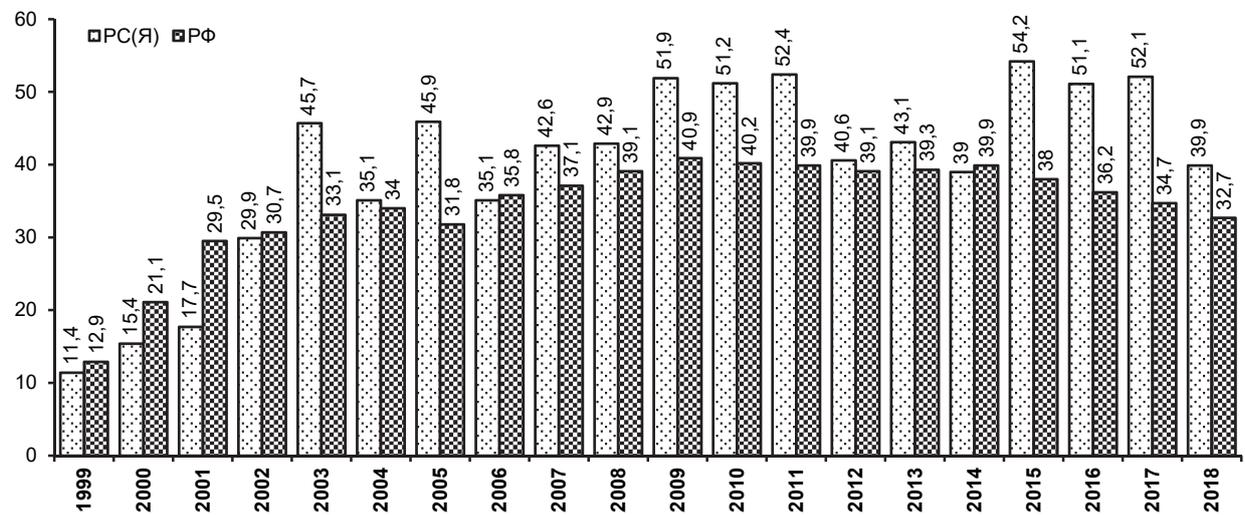


Рис. 2. Заболеваемость хроническим гепатитом С в РС (Я) и РФ с 1999 по 2018 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 2. Incidence of HCV in the RS (Ya) and the Russian Federation from 1999 to 2018 (per 100,000 population)

преобладанием ВГС, доля которого возросла с 28,9 % (2000 г.) до 58,8 % (2018 г.). (Тпр = 3,9 %, $r = 0,92$, $P < 0,01$). Столь неблагоприятное развитие эпидемиологического сценария требует соответствующего слежения за развитием заболеваемости хронического гепатита С (ХГС).

Заболеваемость ХГС в Республике Саха (Якутия), в отличие от её острых форм, значительно превышала аналогичные показатели по Российской Федерации. Среднемноголетние её значения в целом за весь период наблюдения составили в Якутии 39,9, а в РФ – 34,3 ($P = 0,01$, критерий Уилкоксона). Неблагоприятная тенденция отмечается и при сравнительном анализе движения заболеваемости (рис. 2). В Республике Саха (Якутия) имеет место стабильный рост заболеваемости в течение всего периода наблюдения (Тпр = 4,2 %). В РФ подъём заболеваемости отмечался лишь до 2009 г. (Тпр = 7,6 %), с дальнейшим снижением этого основополагающего эпидемиологического показателя (Тпр = -2,1 %). При этом стоит также отметить наличие достаточно выраженных

колебаний заболеваемости в РС (Я), что также свидетельствует о нестабильном развитии эпидемического процесса в этом крупнейшем регионе нашей страны.

На фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации, сложившейся по ВГС-инфекции в РС (Я), следует также отметить стабильно высокие показатели инцидентности первичным раком печени в этом регионе, которые, как было показано нашими предыдущими исследованиями [6], на протяжении многих лет в 4–5 раз превышают среднероссийские показатели (рис. 3).

В 2012 г. в рамках проекта Министерства здравоохранения Российской Федерации в Республики Саха (Якутия) внедрён электронный регистр «Хронические вирусные гепатиты в РС (Я)», который позволил комплексно подойти к анализу заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в Республике. Так, по данным 2019 г. на учёте состоят 14 565 человек, из них с ХГВ – 7273, с ХГС – 6715, с ХГД – 1091, с микст-инфекцией – 561, неуточнённой этиологии – 2, с циррозом печени по Республике на учёте

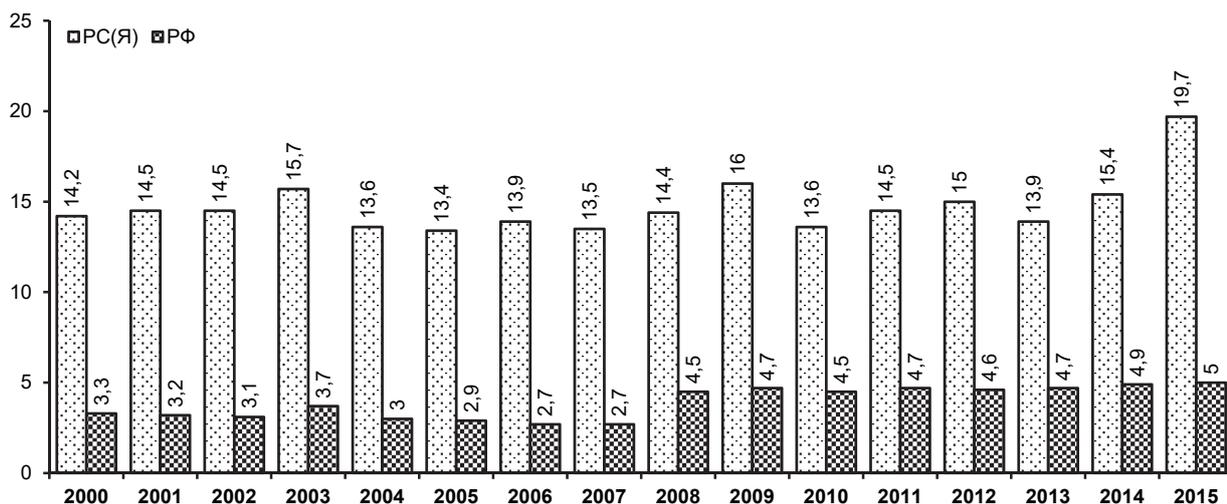


Рис. 3. Заболеваемость первичным раком печени в РС(Я) и РФ с 2000 по 2015 гг. (на 100 тыс. населения)
Fig. 3. Incidence of primary liver cancer in the RS (Ya) and the Russian Federation from 2000 to 2015. (per 100,000 population)

состоят 453 пациента, с первичным раком печени – 30 человек. В структуре хронических вирусных гепатитов доля ХГС составила 43,6 %. Диагноз ХГС был подтверждён методом ПЦР (РНК ВГС+) у 35,2 % (2337 чел.). Инвалидность разной категории имеют 7,8 % (1146 чел.) больных с хроническим вирусным гепатитом, из них доля больных с ХГС составляет 47,9 % (548 чел.).

Важным компонентом эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами является молекулярно-генетическая характеристика соответствующих штаммов возбудителей заболеваний, циркулирующих на изучаемых территориях.

Определение генетических особенностей вируса даёт возможность эффективно проводить расследование групповых случаев заболеваний, способствует установлению эпидемиологической связи случаев между собой и с источником инфекции, выявлению завозных случаев заболеваний, получения расширенной эпидемиологической характеристики территорий [5, 7].

В период с 2007 по 2011 г. были определены генотипы у 75 больных с ХГС, госпитализированных в инфекционное отделение Якутской республиканской клинической больницы, при этом генотип 1b был выявлен в 66,6 % случаев (50 чел.), генотип 2a – у 16 % (12 чел.), генотип 3a – в 17,4 % (13 чел.) (рис. 4). Из анализа данных следует, что у лиц коренной национальности преобладает генотип HCV 1b и 2a (80 % и 58,3 % соответственно). При генотипе 3a преобладающую часть составили некоренные жители Республики (61,5 %) [6].

Проведённый нами ранее анализ вероятных путей инфицирования вирусом гепатита С показал:

- наличие в анамнезе оперативного вмешательства: при генотипе 2a – 50 % случаев, при генотипе 1b – 48 %, при генотипе 3a – 30,8 %;
- частота внутрисемейных контактов: при генотипе 3a – 15,3 %, при генотипе 1b – 8 %;
- частое посещение стоматологического кабинета: при генотипе 3a – 38,5 %, при генотипе 2a – 25 %, при генотипе 1b – 22 %;
- инъекционная наркомания: при генотипе 3a – 7,7 %.

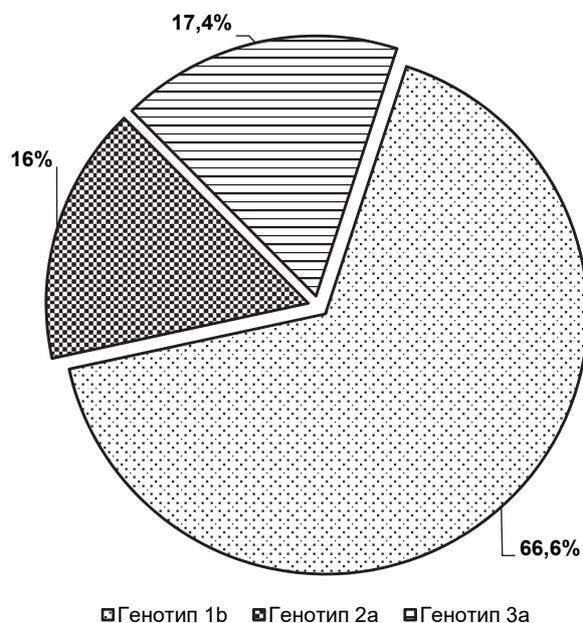


Рис. 4. Распределение генотипов HCV у больных ХГС (n = 75)
Fig. 4. Distribution of HCV genotypes in HCV patients (n = 75)

Несомненный интерес представляет сопоставление распределения генотипов ВГС в Якутии с относительно близкой к ней территорией Иркутской области. Аналогичные исследования на этой территории были проведены в разные временные отрезки начиная с 2001–2004 по 2015–2017 гг. За весь период исследований доминирующим являлся первый генотип ВГС, но со снижением значений с 62,7 (2001–2014 гг.) до 50,9 % (2015–2017 гг.), с одновременным увеличением доли третьего генотипа с 25,6 до 39,9 %. Удельный вес второго генотипа не претерпел существенных изменений и находился в диапазоне от 6,5 до 6,9 % [8, 9]. Приведённые данные по Иркутской области совпадают с результатами исследований по другим регионам России [4, 10, 11], но имеют довольно существенные расхождения с территорией Якутии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение многолетней динамики заболеваемости вирусными гепатитами показывает, что в Республике Саха (Якутия) сохраняется стабильно высокий уровень заболеваемости ХГС с неблагоприятными тенденциями развития эпидемического процесса. Анализ распределения различных вариантов генотипов HCV позволил установить превалирование генотипа 1b, что может определять высокую частоту цирроза и первичного рака печени. Сложившаяся в Республике ситуация по заболеваемости вирусными гепатитами требует детального мониторинга, совершенствования эпидемиологического надзора и внедрения современных методов лечения. Также необходимо повысить качество проводимой санитарно-просветительской работы среди населения республики.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-415-140001.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2014; 86(10): 77-81.
2. Daw MA, Dau AA. Hepatitis C virus in Arab world: a state of concern. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 719494. doi: 10.1100/2012/719494
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12): 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
4. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив*. 2015; 87(11): 5-6. doi: 10.17116/terarkh201587115-10
5. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашова И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В., и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; (3): 4-10.
6. Слепцова С.С. *Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия)*. М.: Чеховский Печатный Двор; 2017.
7. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., и др. *Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
8. Савилов Е.Д., Малов С.И., Малов И.В., Гантулга Д., Мирошниченко И.А., Эрдэнэбаяр Н., и др. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; (1): 9-16. doi: 10.36233/0372-9311-2016-1-9-17
9. Савилов Е.Д., Малов С.И., Малов И.В., Огарков О.Б., Астафьев В.А., Чemezova Н.Н., и др. Хронический гепатит С в Сибир-

ском федеральном округе: анализ заболеваемости и эволюция генотипов возбудителя. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(101): 56-62. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62

10. Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю., Пожидаева Л.Н., Чахарьян В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; (3): 4-9.

11. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С., Клушкина В.В., Исаева О.В., и др. Распространённость вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2017; 9(2): 56-64. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64

REFERENCES

1. Yushchuk ND, Znoiko OO, Dudina KR, Bely PA. The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. *Therapeutic archive*. 2014; 86(10): 77-81. (In Russ.)
2. Daw MA, Dau AA. Hepatitis C virus in Arab world: a state of concern. *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 719494. doi: 10.1100/2012/719494
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127(12): 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
4. Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, Sagalova OI, Shestakova IV, Pokrovsky VI. Chronic hepatitis C as a health problem in Russia today and tomorrow. *Therapeutic archive*. 2015; 87(11): 5-6. doi: 10.17116/terarkh201587115-10 (In Russ.)
5. Pimenov NN, Chulanov VP, Komarova SV, Karandashova IV, Neverov AD, Mikhailovskaya GV, et al. Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways to improve diagnostics and surveillance. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2012; (3): 4-10. (In Russ.)
6. Sleptsova SS. *Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia)*. Moscow: Chekhovskiy Pechatnyy Dvor; 2017. (In Russ.)
7. Yushchuk ND, Klimova EA, Znoyko OO, Karetkina GN, et al. *Viral hepatitis: clinic, diagnosis, treatment*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
8. Savilov ED, Malov SI, Malov IV, Gantulga D, Miroshnichenko IA, Erdenebayar N, et al. Epidemiological manifestations of viral hepatitis C in representatives of the Caucasian and Mongoloid races. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2016; (1): 9-16. doi: 10.36233/0372-9311-2016-1-9-17 (In Russ.)
9. Savilov ED, Malov SI, Malov IV, Ogarkov OB, Astafiev VA, Chemezova NN, et al. Chronic hepatitis C in the Siberian Federal district: incidence analysis and genotype evolution of the pathogen. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 17(101): 56-62. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-56-62 (In Russ.)
10. Nechaev VV, Mukomolov SL, Nazarov VYu, Pozhidaeva LN, Chakharyan VV. Chronic viral hepatitis: past, present, future. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2013; (3): 4-9. (In Russ.)
11. Soboлева NV, Karlсен AA, Kozhanova TV, Kichatova VS, Klushkina VV, Isaeva OV, et al. The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. *Journal Infectology*. 2017; 9(2): 56-64. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64 (In Russ.)

Сведения об авторах

Семенова Валентина Климовна – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», e-mail: svk.valia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1477-3592>

Слепцова Снежана Спиридоновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», e-mail: sssleptsova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>

Малов Сергей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: lynx2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>

Савилов Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Семенов Сергей Иннокентьевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», e-mail: insemenov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8099-2270>

Малов Игорь Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: igmumalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

Степаненко Лилия Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ Биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: steplia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Information about the authors

Valentina K. Semenova – Senior Lecturer at the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Dermatovenerology, Medical Institute of the North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: svk.valia@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1477-3592>

Snezhana S. Sleptsova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Phthysiology and Dermatovenerology, Medical Institute, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: sssleptsova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0103-4750>

Sergey I. Malov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: lynx2000@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>

Evgeny D. Savilov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Scientific Officer at the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: savilov47@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Sergey I. Semenov – Dr. Sc. (Med.), Senior Research Officer, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: insemenov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8099-2270>

Igor V. Malov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: igmumalov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0122-4618>

Liliya A. Stepanenko – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University, e-mail: steplia@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5792-7283>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Вклад авторов

Семенова В.К. – сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

Слепцова С.С. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

Малов С.И. – концепция и дизайн исследования.

Савилов Е.Д. – редактирование.

Семенов С.И. – концепция и дизайн исследования.

Малов И.В. – концепция и дизайн исследования.

Степаненко Л.А. – концепция и дизайн исследования.

Огарков О.Б. – концепция и дизайн исследования.

Статья получена: 31.05.2020. Статья принята: 10.08.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 31.05.2020. Accepted: 10.08.2020. Published: 26.08.2020.

КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.7

Новые возможности в определении сроков проведения контрольной коронароангиографии после чрескожного коронарного вмешательства

Брусенцов Д.А., Шестерня П.А.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Шестерня Павел Анатольевич, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

Резюме

Обоснование. Ишемическая болезнь сердца – ведущая причина смертности в Российской Федерации, обуславливающая огромный социально-экономический ущерб для государства. В ранее опубликованных работах была показана ассоциация полиморфизма rs1800470 гена трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1) с риском развития ИБС ввиду более тяжёлого атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Цель исследования. Изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена TGF-β1 с темпами прогрессирования атеросклеротического поражения коронарной артерии.

Материал и методы. В исследование включено 89 мужчин, больных инфарктом миокарда, европеоидной расы в возрасте до 65 лет (средний возраст – 51 ± 7,9 года). Геномную ДНК выделяли из венозной крови фенол-хлороформным методом. Полиморфизм rs1800470 гена TGF-β1 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (зонды TaqMan, AB 7900HT). Оценка степени тяжести поражения коронарного русла производилась инициально по протоколу стандартной полипрокционной коронароангиографии с расчётом индекса Gensini, а также в динамике через 40,7 ± 29,7 мес. (от 5 до 103 месяцев).

Результаты. Носительство аллеля A rs1800470 гена TGF-β1 является независимым фактором риска ишемической болезни сердца и сопряжено с более агрессивным течением коронарного атеросклероза у мужчин: ухудшение индекса Gensini на 20 % наблюдалось после 7 месяцев ($p = 0,013$), а на 30 % – через 5 месяцев ($p = 0,003$) от инициальной коронароангиографии. Кроме того, гомозиготный генотип AA rs1800470 гена TGF-β1 ассоциирован с развитием поздних рестенозов стента у данной группы пациентов – через 12 месяцев наблюдения ($p = 0,002$).

Заключение. Выявление носителей аллеля A rs1800470 гена TGF-β1 может способствовать выявлению пациентов группы риска более быстрого прогрессирования атеросклероза коронарной артерии с целью проведения ангиографического контроля в ранний период – 6 месяцев от инициального чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм, генетика, инфаркт миокарда, ген трансформирующего ростового фактора бета-1, атеросклероз, коронароангиография

Для цитирования: Брусенцов Д.А., Шестерня П.А. Новые возможности в определении сроков проведения контрольной коронароангиографии после чрескожного коронарного вмешательства. *Acta biomedical scientifica*. 2020; 5(4): 51-59. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.7

New Opportunities for Determining the Terms of Carrying out the Control Coronarangiography after Percutaneous Coronary Intervention

Brusentsov D.A., Shesternya P.A.

V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University (Partizana Zheleznyaka str. 1, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation)

Corresponding author: Pavel A. Shesternya, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

Abstract

Background. Coronary heart disease is the leading cause of death in the Russian Federation, causing social and economic damage to the state. Previously published studies showed the association of rs1800470 polymorphism of the gene of the transforming growth factor-β1 (TGF-β1) with the risk of developing coronary artery disease due to more severe atherosclerotic lesions of the coronary arteries.

Aim of the research. To study the association of single-nucleotide polymorphism rs1800470 of the TGF-β1 gene with the rate of progression of atherosclerotic coronary artery lesion.

Material and methods. The study included 89 men with myocardial infarction, a Caucasian race under the age of 65 years (51 ± 7.9). Genomic DNA was isolated from venous blood by the phenol-chloroform method. The rs1800470

polymorphism of the TGF-β1 gene was tested using real-time polymerase chain reaction (PCR) (TaqMan probes, AB 7900HT). Assessment of the severity of coronary lesion was carried out initially according to the standard polyprojection coronary angiography protocol with the Gensini score calculated, as well as in dynamics after 40.7 ± 29.7 months (from 5 to 103 months).

Results. Carrier of the rs1800470 allele A of the TGF-β1 gene is an independent risk factor for coronary heart disease and is associated with a more aggressive course of coronary atherosclerosis in men: a 20 % worsening of the Gensini score was observed after 7 months (p = 0.013), and by 30 % after 5 months (p = 0.003) from the initial coronary angiography. In addition, the homozygous genotype AA rs1800470 of the TGF-β1 gene is associated with the development of late stent restenoses in this group of patients after 12 months of observation (p = 0.002).

Conclusion. Identification of carriers of the rs1800470 allele A of the TGF-β1 gene can help identify patients at risk for more rapid progression of coronary artery atherosclerosis in order to conduct angiographic control in the early period – 6 months from the initial percutaneous coronary intervention.

Key words: single nucleotide polymorphism, genetics, myocardial infarction, gene of the transforming growth factor beta-1, atherosclerosis, coronary angiography

For citation: Brusentsov D.A., Shesternya P.A. New Opportunities for Determining the Terms of Carrying out the Control Coronarangiography after Percutaneous Coronary Intervention. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 51-59. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.7

ОБОСНОВАНИЕ

Лидирующую позицию среди основных причин смертности в России занимает группа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Благодаря огромным усилиям системы здравоохранения, предпринимаемым на государственном уровне, за последнее время отмечается тенденция к снижению доли ССЗ в структуре общей смертности населения – с 56,8 % (806,4 тыс. из 1420,0 тыс. случаев) в 2010 г. до 46,8 % (583,1 тыс. из 1245,6 тыс. случаев) в 2018 г. [1]. Однако ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остаётся ведущей причиной смертности в Российской Федерации, обуславливающей огромный социально-экономический ущерб для государства [2]. Экономически наиболее оправданной в данной ситуации является первичная и вторичная профилактика ИБС, понимание принципов которой основывается на концепции о факторах риска (ФР). В своего рода «иерархии» традиционных ФР генетические предикторы имеют невысокий удельный вес [3]. При общепризнанном значении наследственной отягощённости в развитии мультифакториальных заболеваний активный научный поиск генетических детерминант и возможности их клинического использования далёк от завершения [4].

Белок трансформирующего фактора роста-β1 (p-TGF-β1) является медиатором многих важных биологических процессов в организме человека, среди которых модуляция иммунного ответа, синтез коллагена, клеточный цикл (пролиферация, дифференцировка и апоптоз клеток) [5]. Вместе с тем, p-TGF-β1 оказывает модулирующее влияние и на патологические процессы – миокардиальный фиброз, воспаление, неоваскуляризацию и др. при различных ССЗ [6]. Синтез данного белка-модулятора кодирует одноименный ген – ген трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF-β1). Он расположен на 19-й хромосоме, содержит 7 экзонов и большое количество интронов. На данный момент в гене идентифицировано несколько значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) – rs1800468, rs1800469, rs1800470, rs1800471 [7, 8]. В ранее опубликованных работах была показана ассоциация полиморфизма rs1800470 гена TGF-β1 с риском развития ИБС и её исходами [9–11]. Данная работа является продолжением ранее проведённого нами исследования, в котором было доказано, что носительство аллеля А ОНП rs1800470 гена TGF-β1 сопряжено с риском более тяжёлого атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) [12]. Учитывая то, что атеросклероз является основным

патологическим субстратом ИБС, уточнение ассоциации ОНП rs1800470 с динамикой атеросклероза коронарного русла по данным ангиографического контроля является важной задачей научного поиска на современном этапе.

Целью настоящего исследования было изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена TGF-β1 с темпами прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Участниками исследования были 89 мужчин с верифицированным диагнозом «инфаркт миокарда» (ИМ), удовлетворяющие критериям включения: 1) наличие подписанного информированного согласия; 2) возраст ≤ 65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие результатов инициальной и повторной коронароангиографии (КАГ). Средний возраст участников исследования составил 51 ± 7,9 года (от 32 до 65 лет). Протокол одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 79/2017 от 22.11.2017 г.). Характеристика больных приведена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика мужчин исследуемой группы
Table 1
Characteristics of men in the study group

Признаки	Количество, абс. (%)	
Наличие избыточной массы тела и ожирения	Нет (ИМТ 18,5–24,9)	50 (56,2 %)
	Да (ИМТ ≥ 25)	39 (43,8 %)
Статус курения	Нет	11 (12,3 %)
	Да	71 (79,8 %)
Гипертоническая болезнь	Да	7 (7,9 %)
	В прошлом	58 (65,2 %)
Сахарный диабет*	58 (65,2 %)	
Наличие гиперхолестеринемии	9 (10,1 %)	
Отягощённая наследственность	63 (70,8 %)	
	39 (43,8 %)	

Примечание. * – у всех пациентов имел место сахарный диабет 2-го типа.

Ангиография коронарных артерий проводилась на аппарате AlluraXper FD10 (Philips). Всем больным помимо стандартного протокола полипроекционной КАГ оценивалась тяжесть поражения коронарного русла с ис-

пользованием индекса Gensini [13]. Данный показатель рассчитывался по стандартной методике, включавшей пятнадцать сегментов коронарного русла – ствол левой коронарной артерии (ЛКА); проксимальный, средний и дистальный сегменты каждой из магистральных артерий – правой коронарной артерии (ПКА), огибающей и передней нисходящей артерии; септальная, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии; ветвь тупого края и задне-нисходящая артерия. Сужению просвета коронарных артерий (КА) до 25 % соответствовал 1 балл, 25–50 % – 2 балла, 50–75 % – 4 балла, 75–90 % – 8 баллов, 90–99 % – 16 баллов, полной окклюзии – 32 балла. В зависимости от локализации стеноза и типа кровоснабжения миокарда полученное значение умножалось на соответствующий коэффициент, равный от 0,5 до 5. При наличии нескольких стенозов полученное количество баллов суммировалось (рис. 1).

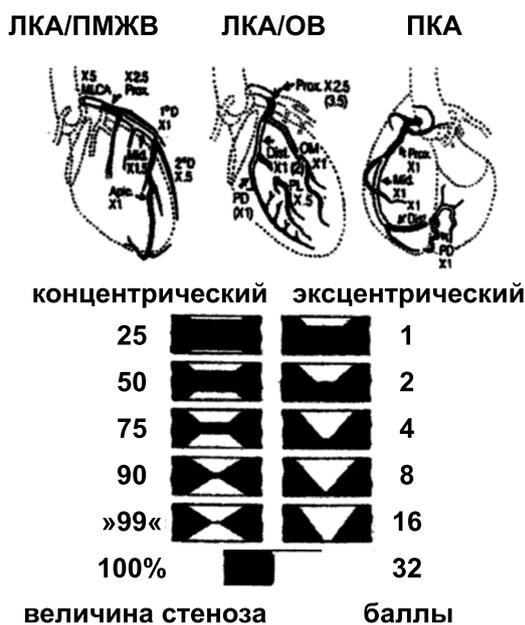


Рис. 1. Схема расчёта индекса Gensini
Fig. 1. Gensini score calculation scheme

Индекс Gensini был выбран нами по той причине, что, являясь интегральным показателем распространённости атеросклеротического поражения коронарного русла, он наиболее информативен при динамическом наблюдении. Он позволяет оценивать протяжённость и значимость имеющихся стенозов от 25 до 100 % не только в крупных артериях, но и в ветвях 1-го и 2-го порядка [14].

Период между инициальной (и-КАГ) и повторной КАГ (п-КАГ) составил $40,7 \pm 29,7$ месяца (от 5 до 103 месяцев). По данным и-КАГ из 89 больных с инфарктом миокарда интервенционная реперфузия в стационаре проведена 80 (89,9 %) больным, 79 из них в результате чрескожного коронарного вмешательства было имплантировано 122 стента (27 стентов с лекарственным покрытием – 22,1 % и 95 голометаллических стентов – 77,9 %). По данным п-КАГ, из данной группы пациентов интервенционная реперфузия в стационаре проведена 23 (25,8 %) больным, 20 из них в результате чрескожного коронарного вмешательства было имплантировано 22 стента. Необходимо отметить, что при подсчёте индекса Gensini из общего

количества баллов исключались сегменты коронарных артерий, стентированные в ходе как инициального, так и повторного чрескожного коронарного вмешательства.

Молекулярно-генетические исследования. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидный полиморфизм *rs1800470* гена TGF- β 1 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соответствии с протоколом производителя AV 7900HT (зонды TaqMan, Applied Biosystems).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 22.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Статистическая значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки статистической значимости различий по средним значениям Gensini двух связанных выборок проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию знаковых рангов Вилкоксона. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки степени риска по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряжённости 2×2 с расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). Динамические изменения данных ангиографии анализировались с использованием методики выживаемости Каплана – Майера. Оценка статистической значимости различий выживаемости в исследуемых группах производилась согласно лог-ранговому критерию Мантела – Кокса и критерию Бреслау. Для прогнозирования прогрессирования атеросклероза КА использовался метод логистического регрессионного анализа. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Нейджелкерка (значения R^2 , показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной). Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешева. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2 . При значении $p < 0,05$ гипотеза о статистической незначимости модели отвергалась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении данных обеих КАГ в динамике установлено, что у носителей аллеля А (гомозиготный генотип AA + гетерозиготный генотип AG) *rs1800470* гена TGF- β 1 отмечалось статистически значимое увеличение среднего значения индекса Gensini: $64,5 \pm 35,5$ (и-КАГ) и $47,5 \pm 34,1$ (п-КАГ) ($p < 0,001$), в отличие от носителей гомозиготного генотипа GG – $46,2 \pm 23,2$ и $43,5 \pm 21,1$ соответственно ($p = 0,066$).

Оценка скорости прогрессирования атеросклероза КА в связи с этим представляла особую значимость. С этой целью нами были использованы следующие критерии – увеличение индекса Gensini на 20 % и 30 % от исходного

уровня (показатели, использовавшиеся в расчёте выживаемости Каплана – Майера). На рис. 2 наглядно отражено значительно более быстрое ухудшение состояния коронарного русла у носителей аллеля A *rs1800470* гена TGF-β1 в сравнении с больными, имевшими гомозиготный генотип GG. Так, увеличение индекса Gensini на 20 % от исходного отмечалось уже к седьмому месяцу наблюдений ($p = 0,013$). Различия между носителями аллеля A и гомозиготного генотипа GG *rs1800470* гена TGF-β1 по критерию увеличения индекса Gensini на 30 % от исходного статистически значимыми становились к пятому месяцу наблюдений ($p = 0,003$). Вероятнее всего это было обусловлено отсутствием случаев увеличения индекса Gensini на 30 % от исходного среди носителей генотипа GG *rs1800470* гена TGF-β1.

Особое место в нашем исследовании занимает оценка состояния протезированных сегментов КА, не учтённых ранее при расчёте индекса Gensini, и результатов стентирования у носителей различных вариантов ОНП *rs1800470* гена TGF-β1. В период индексной госпитализации 79 пациентов из 89 прошли процедуру чрескожного коронарного вмешательства, в результате которой им было имплантировано 122 стента (27 стентов с лекарственным покрытием – 22,1 % и 95 голометаллических стентов – 77,9 %). У 25 (31,6 %) пациентов за период наблюдения были выявлены поздние рестенозы стента (период более 6 месяцев), под которыми принималось сужение просвета стента на 50 % и более.

«Представительство» различных генотипов *rs1800470* гена TGF-β1 среди пациентов с поздними рестенозами было относительно равномерным: гомозиготный генотип AA – 10 пациентов (40,0 %), генотип AG – 7 (28,0 %), генотип GG – 8 (32,0 %). При анализе функции выживаемости Каплана – Майера отмечалось более быстрое развитие ре-

стеноза у носителей гомозиготного генотипа AA *rs1800470* гена TGF-β1 – через 12 месяцев наблюдения ($p = 0,002$). Статистически значимой ассоциации аллеля A *rs1800470* гена TGF-β1 с темпами развития рестеноза в целом за весь период наблюдения не выявлено (диапазон значений $p = 0,047-0,290$), однако в период с 28-го до 92-го месяцев наблюдения различия становились статистически значимыми ($p = 0,047$). Данное обстоятельство дополнительно подтверждает вывод о предикторной роли гомозиготного генотипа по аллелю риска A, в то время как наличие в генотипе одного аллеля оказывало отрицательное воздействие в меньшей степени (рис. 3).

Учитывая полученные нами результаты, логичным продолжением исследования явилось определение независимой роли аллеля A *rs1800470* гена TGF-β1 в прогнозировании ухудшения состояния коронарного русла в динамике, для чего был использован метод множественного логистического регрессионного анализа. Прогрессирование атеросклероза КА оценивалось на основании ухудшения показателей индекса Gensini по данным п-КАГ относительно и-КАГ на 20 % (т. к. 30 % и более ухудшения у носителей гомозиготного генотипа GG в рамках настоящего исследования не зафиксировано). В качестве возможных условий для прогрессирования атеросклеротического поражения коронарного русла оценивались следующие факторы риска: пол (группа риска – мужчины), возраст (от 32 до 65 лет), наличие избыточной массы тела или ожирения ($ИМТ \geq 25,0 \text{ кг/м}^2$), курение (в настоящее время или в прошлом), наличие сахарного диабета и/или артериальной гипертензии, отягощённая наследственность по ИБС (наличие ИМ, стенокардии напряжения, внезапной сердечной смерти у родителей), гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина $> 5,0 \text{ ммоль/л}$). Кроме вышеописанных кри-

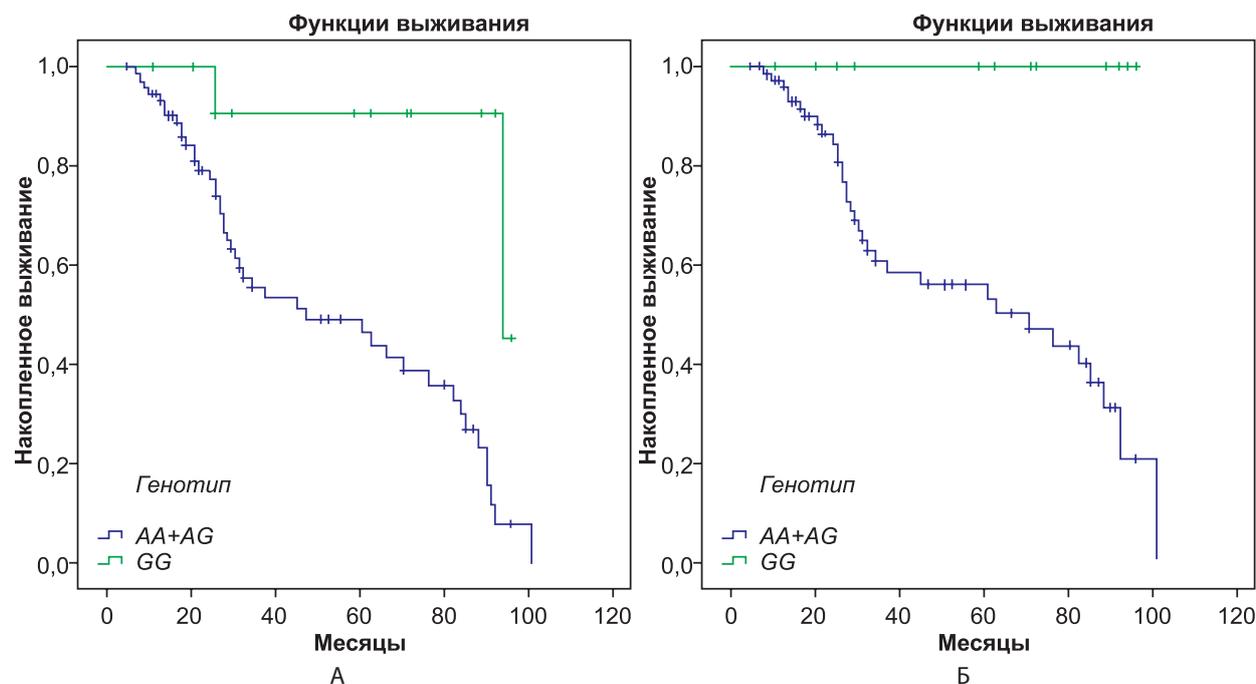


Рис. 2. Динамика прогрессирования коронарного атеросклероза по данным ангиографии у носителей генотипов *rs1800470* гена TGF-β1. А – увеличение индекса Gensini на 20 % от исходного; Б – увеличение индекса Gensini на 30 % от исходного

Fig. 2. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis according to angiography in carriers of the *rs1800470* genotypes of the TGF-β1 gene. А – an increase in the Gensini score by 20 % from the original; Б – an increase in the Gensini score by 30 % from the original

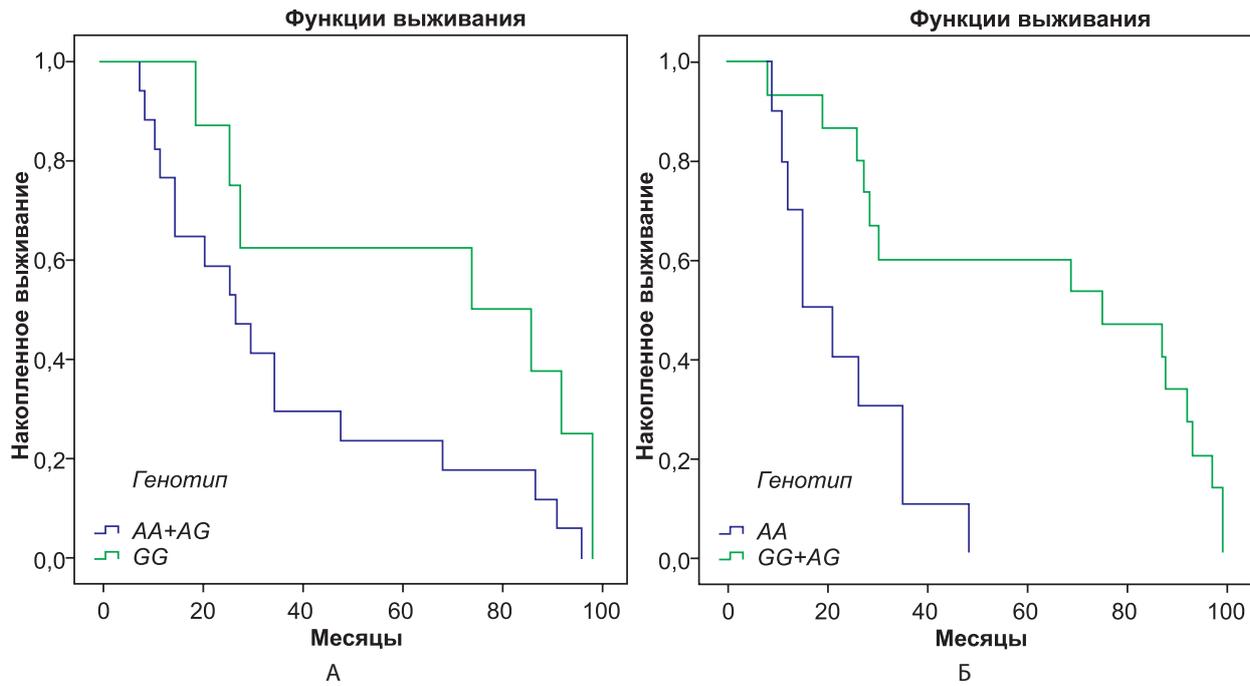


Рис. 3. Развитие поздних рестенозов у носителей генотипов *rs1800470* гена TGF-β1. А – аллель A/GG; Б – аллель G/AA.
Fig. 3. Development of late restenoses in carriers of *rs1800470* genotypes of the TGF-β1 gene. А – allele A/GG; Б – allele G/AA

териив в модель было включено в качестве отдельного фактора риска носительство аллеля А ОНП *rs1800470* гена TGF-β1. Предикторы, включённые в уравнение, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию. Возрастные группы взяты на основании классификации ВОЗ – молодой возраст (до 44 лет включительно), средний возраст (от 45 до 59 лет) и пожилой – 60 лет и старше.

Прогностическое значение генетических факторов риска с возрастом уменьшается ввиду нарастающего итога «фенотипических» факторов, в частности увеличения длительности и количества коморбидной патологии, стажа курения и других. Однако при выделении отдельно группы лиц молодого возраста и сравнении с группой исследуемых старше 45 лет, статистически значимого результата получено не было ($p > 0,05$), а модель была несогласованной по критерию Хосмера – Лемешева. Причиной такого результата, по всей видимости, является малое количество участников группы молодого возраста (19 человек) в целом и носителей гомозиготного генотипа GG *rs1800470* гена TGF-β1 (1 человек). Однако в рамках гипотезы о наличии онтогенетической детерминации можно полагать, что изучаемый однонуклеотидный полиморфизм с возрастом экспрессируется вариативно. Этим же обстоятельством объясняется невозможность построения рабочей модели при сравнении лиц молодого возраста с мужчинами до 59 лет. При выделении группы лиц пожилого возраста и сопоставлении их с остальными участниками исследования статистически значимого результата вновь получено не было ($p > 0,05$) – генетический фактор не имел статистически значимого влияния на прогрессирование атеросклероза КА, что является вполне логичным, учитывая коморбидность пожилых пациентов.

При проведении анализа среди лиц среднего возраста и пожилых пациентов было выявлено статистически значимое влияние носительства аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1. Была получена рабочая модель при выборе за-

висимой переменной ухудшения 20 % индекса Gensini в динамике, выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1 + e^{-(0,61 - 1,77x_1 - 1,11x_2)'}}$$

где p – вероятность прогрессирования атеросклероза КА (20% ухудшение); x_1 – носительство аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1 ($b_1 = -1,77$); x_2 – гиперхолестеринемия ($b_2 = -1,11$), константа $b_0 = 0,61$.

Полученная модель, являясь статистически значимой, включает в себя два шага. Статистическая значимость модели на всех шагах включения предикторов соответствовала $p < 0,05$.

Порядок шагов – это алгоритм, заложенный в программе. На каждом шаге оценивались все показатели, и оставлялся только один, который сильнее других улучшал модель, то есть повышал коэффициент Нэйджелкера. При этом для построения шагов система оставила только два параметра как статистически значимые, исключив остальные как статистически незначимые. Для оценки вклада каждого параметра в модель производилось принудительное включение каждого показателя одновременно методом Enter. Данные представлены в табл. 2.

Статистически значимость построенной модели оценивалась на основании критерия χ^2 с допустимым значением $< 0,05$, в нашем случае – 0,038. Также играл роль показатель Exp(B) – статистически значимыми были значения, которые наиболее отличались от 1 в большую или меньшую сторону и значение $p < 0,05$. Таким образом, статистически значимыми являлись два показателя: гиперхолестеринемия и носительство аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1. Эти два параметра включены в пошаговую модель.

На первом шаге процент правильных предсказаний для отсутствия прогрессирования атеросклероза КА составил 28,6 %, а для его наличия – 94,3 %. Общий

Таблица 2
Логистическая регрессионная модель с принудительным включением всех факторов риска прогрессирования атеросклероза КА

Table 2
Logistic regression model with the forced inclusion of all risk factors for the progression of coronary atherosclerosis

Шаг 1	b	Среднеквадратичная ошибка	Критерий Вальда χ^2	Ст. св.	p	Exp (B)	95% ДИ для EXP(B)	
							Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст	0,072	0,055	1,746	1	0,186	1,075	0,966	1,196
Наличие АГ	-0,420	0,599	0,490	1	0,484	0,657	0,203	2,128
Избыточный вес (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	-0,937	0,561	2,789	1	0,095	0,392	0,130	1,177
Наличие отягощённой наследственности по ИБС	-0,121	0,627	0,037	1	0,847	0,886	0,259	3,026
Наличие СД	0,690	1,103	0,391	1	0,532	1,993	0,230	17,306
Наличие гиперхолестеринемии	-1,084	0,635	2,915	1	0,088	0,338	0,097	1,174
Курение	0,026	0,855	0,001	1	0,976	1,026	0,192	5,487
Носительство аллеля A rs1800470	-2,158	0,930	5,388	1	0,020	0,116	0,019	0,715
Константа	-3,196	3,170	1,017	1	0,313	0,041		

Таблица 3
Сводные данные по модели (шаг 1)

Table 3
Model summary (step 1)

Шаг 1	b	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p	95% ДИ для EXP(B)	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1	-1,887	0,819	5,313	0,021	0,030	0,754
Константа	0,278	0,265	1,096	0,295		

Таблица 4
Сводные данные по модели (шаг 2)

Table 4
Model summary (step 2)

Шаг 1	b	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p	95% ДИ для EXP(B)	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Наличие гиперхолестеринемии	-1,106	0,563	3,852	0,050	0,110	0,999
Носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1	-1,767	0,836	4,472	0,034	0,033	0,879
Константа	0,610	0,322	3,599	0,058		

процент корректных предсказаний – 61,4 %. При этом на первом шаге системой как статистически незначимые были исключены при автоматическом расчёте следующие параметры: ИМТ, курение, наличие сахарного диабета и артериальной гипертонии, отягощённая наследственность, возраст и гиперхолестеринемия; и только один параметр был оставлен как статистически значимый ($p < 0,05$) – носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1. Детальное описание данного шага представлено в табл. 3.

При этом для данной модели коэффициент детерминации R^2 составил 0,126, что указывает, что данный фактор статистически значимо объяснял вероятность прогрессирования атеросклероза КА у исследуемой группы пациентов на 12,6 %.

Процент корректных предсказаний на втором шаге для отсутствия прогрессирования атеросклероза КА составил 60,4 %, а для его наличия – 77,1 %. Общий процент корректных предсказаний – 68,6 %. На втором шаге система к носительству аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1 добавила наличие гиперхолестеринемии. Данные представлены в табл. 4.

При этом для данной модели коэффициент детерминации R^2 составил 0,193, что указывает, что данные факторы статистически значимо объясняли вероятность прогрессирования атеросклероза КА у исследуемой группы пациентов на 19,3 %.

На основании вышеописанной модели был проведён анализ вклада таких факторов риска, как гиперхолестеринемия и носительство аллеля A rs1800470 гена TGF- β 1

в общий риск прогрессирования коронарного атеросклероза и развития ИБС с помощью ROC-кривых (рис. 4).

Площадь под ROC-кривой – это площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций, является характеристикой качества классификации, чем выше лежит кривая, тем лучше качество классификации у данного параметра и больше значение площади под кривой. Согласно построенной ROC-кривой, наибольшая площадь под кривой соответствует носительству аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1 и равна 0,701. Данные представлены в табл. 5.

Результатом данного этапа исследования является доказанное независимое предикторное значение носительства аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1 в прогрессировании атеросклероза КА, наряду с гиперхолестеринемией – общепринятым фактором риска ИБС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Опубликованные в настоящее время работы по однонуклеотидному полиморфизму (ОНП) *rs1800470* гена TGF-β1 отмечают ассоциацию данного полиморфизма с определёнными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе и ИБС. Однако в большинстве из них не уделялось достаточно внимания динамике ангио-

графических данных. Так, в 2016 г. китайскими учёными было проведено исследование, по результатам которого у мужчин-носителей аллеля Т (аллель А на комплементарной цепи) ОНП *rs1800470* гена TGF-β1 статистически значимо чаще выявлялось многососудистое поражение КА и значение индекса Gensini было значительно выше [9]. Исследование носило одномоментный «срезовой» характер. Полученный нами результат подтверждает данные китайских коллег о предикторной роли ОНП *rs1800470* гена TGF-β1 в развитии ИБС с более тяжёлым атеросклеротическим поражением коронарных артерий у мужчин.

В немногочисленных исследованиях проведён анализ взаимосвязи ОНП *rs1800470* гена TGF-β1 с прогрессированием рестеноза. Так, в работе J.M. Frago со авт. (2015) в Мексике была продемонстрирована ассоциация аллеля риска А *rs1800470* гена TGF-β1 с развитием рестеноза (ОШ = 2,06 (95 % ДИ: 1,03–4), *p* = 0,030). В исследование были включены 244 пациента с острым коронарным синдромом и различными типами стентов (с лекарственным покрытием и голометаллические) [15]. По данной теме было также проведено подобное исследование в европейской популяции Т. Osadnik со авт. (2016) – у 265 больных стабильной ИБС, перенёвших

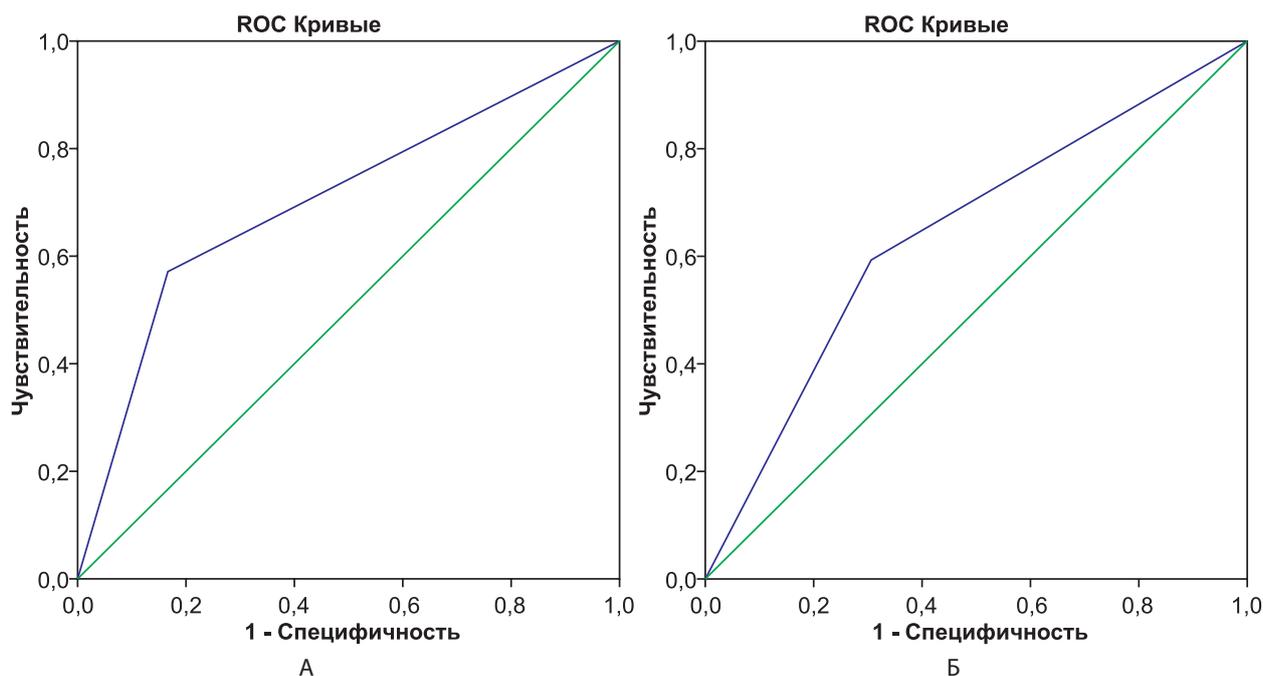


Рис. 4. Анализ вклада аллеля А *rs1800470* гена TGF-β1 (слева) и гиперхолестеринемии (справа) в прогрессировании коронарного атеросклероза с помощью ROC-кривых.

Fig. 4. Analysis of the contribution of the *rs1800470* allele A of the TGF-β1 gene (left) and hypercholesterolemia (right) in the progression of coronary atherosclerosis using ROC-curves.

Площадь под кривой

Таблица 5

Area under the curve

Table 5

Тестовая переменные	Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Носительство аллеля А <i>rs1800470</i> гена TGF-β1	0,701	0,077	0,029	0,550	0,852
Гиперхолестеринемия	0,646	0,070	0,049	0,508	0,783

имплантацию металлического стента. Поздние рестенозы значительно реже наблюдались у носителей генотипа AA *rs1800470* гена TGF- β 1 по сравнению с пациентами, имевшими в генотипе аллель G (ОШ = 2,27 (95 % ДИ: 1,06–4,87), $p = 0,030$) [16]. Результаты представленных выше исследований носят противоречивый характер. Возможными объяснениями, помимо очевидных расовых различий участников данных исследований, могли быть различные типы стентов (голометаллические или с лекарственным покрытием) и предшествующее чрескожное коронарное вмешательство, коронарный анамнез (стабильная стенокардия или острый коронарный синдром). В обоих исследованиях статус коронарного бассейна, не подвергавшегося вмешательству, не оценивался.

В Российской Федерации отсутствуют опубликованные исследования, посвящённые изучению взаимосвязи ОНП *rs1800470* гена TGF- β 1 с коронарным атеросклерозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с отечественными и международными рекомендациями, экстренная коронароангиография рекомендована всем пациентам при наличии клинических показаний в любой период времени после инициального чрескожного коронарного вмешательства [17, 18]. При этом плановый ангиографический контроль регламентирован только в отношении пациентов, перенёвших чрескожное коронарное вмешательство ствола левой коронарной артерии или имеющих сохраняющиеся некорригированные стенозы, а сроки его проведения варьируют в интервале от 3 до 12 месяцев после инициального вмешательства [17, 18]. Таким образом, при принятии решения врач зачастую вынужден ориентироваться на повторное возникновение клиники ИБС при определении показаний для выполнения ангиографического контроля.

Полученные в ходе проведённого исследования результаты представляют определённый клинический интерес. Ассоциация *rs1800470* гена TGF- β 1 с тяжестью коронарного атеросклероза у мужчин была опубликована нами ранее [12]. Однако в ходе проспективного изучения ангиограмм в динамике нами выявлено, что прогрессирование атеросклероза КА происходило значительно более быстрыми темпами у мужчин-носителей аллеля A *rs1800470* гена TGF- β 1 в сравнении с носителями гомозиготного генотипа GG. При этом различия в темпах прогрессирования коронарного атеросклероза между носителями аллеля A и гомозиготного генотипа GG *rs1800470* гена TGF- β 1 становились статистически значимыми в течение полугода после инициального чрескожного коронарного вмешательства. Таким образом, можно предположить клиническое использование генотипирования *rs1800470* гена TGF- β 1 для стратификации группы пациентов высокого риска и проведения контрольной коронароангиографии в более ранние сроки. Полученные результаты, однако, несомненно нуждаются в подтверждении в больших когортных исследованиях.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Росстат. *Российский статистический ежегодник*. 2019: Статистический сборник. М.; 2019.

2. Концевая А.В., Драпкина О.М. Экономика профилактики неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(2): 4-10. doi: 10.17116/profmed20182124-10

3. Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017; (9): 28-33. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-28-33

4. Шляхто Е.В., Сергеева Е.Г., Беркович О.А., Пчелина С.Н., Зарайский М.И., Ионова Ж.И., и др. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (7): 60-66. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-60-66

5. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2017; (1): 205-209.

6. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Transforming growth factor β 1 (TGF β 1) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(5): 384-396. doi: 10.5603/EP.2013.0022

7. Cebinelli GCM, Trugilo KP, Garcia SB, de Oliveira KB. TGF- β 1 functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw*. 2016; 27(4): 81-89. doi: 10.1684/ecn.2016.0382

8. Morris DR, Moxon JV, Biros E, Krishna SM, Golledge J. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. *PLoS One*. 2012; 7(5): e37878. doi: 10.1371/journal.pone.0037878

9. Yang M, Tang L, Zhu H, Zhu H, Lu Y, Xu B, et al. Polymorphisms of TGF β -1 and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population. *Clin Biochem*. 2016; 49(12): 873-878. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.022

10. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGF β 1 gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(2): R81. doi: 10.1186/ar3804

11. Kumar P, Misra S, Kumar A, Faruq M, Shakya S, Vardhan G, et al. Transforming growth factor- β 1 (C509T, G800A, and T869C) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital-based case-control study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017; 20(1): 5-12. doi: 10.4103/0972-2327.199910

12. Брусенцов Д.А., Никулина С.Ю., Шестерня П.А., Чернова А.А. Ассоциация полиморфных вариантов *rs1800470* гена трансформирующего ростового фактора β 1 (TGF- β 1) с тяжестью коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2018; (10): 43-47. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-43-47

13. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1983; 51(3): 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2

14. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. *Российский кардиологический журнал*. 2014; (6): 24-29. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29

15. Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, Alvarez-León E, Villegas-Torres BR, Cruz-Lagunas A, et al. The T29C (*rs1800470*) polymorphism of the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Exp Mol Pathol*. 2015; 98(1): 13-17. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.11.007

16. Osadnik T, Strzelczyk JK, Regula R, Regula R, Bujak K, Fronczek M, et al. The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF-beta 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent. *PLoS One*. 2016; 11(3): e0150500. doi: 10.1371/journal.pone.0150500

17. Лупанов В.П. Лечение и ведение пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016; (1): 15-21.

18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 51-113. doi: 10.1093/eurheartj/ehy485

dial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40(2): 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

REFERENCES

1. Rosstat. *Russian Statistical Yearbook 2019: Statistical book.* Moscow; 2019. (In Russ.)
2. Kontsevaya AV, Drapkina OM. Economics of the prevention of chronic non-communicable diseases. *Profilakticheskaya meditsina.* 2018; 21(2): 4-10. doi: 10.17116/profmed20182124-10 (In Russ.)
3. Taratukhin EO. Risk Factors Hierarchy. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (9): 28-33. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-28-33 (In Russ.)
4. Shlyakhto EV, Sergeeva EG, Berkovich OA, Pchelina SN, Zarayskiy MI, Ionova ZI, et al. Predictors of adverse clinical course of coronary heart disease: the results from dynamical observation. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (7): 60-66. doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-60-66 (In Russ.)
5. Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel AV. Characteristics of some immunological aspects of atherogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2017; (1): 205-209. (In Russ.)
6. Kajdaniuk D, Marek B, Borgiel-Marek H, Kos-Kudla B. Transforming growth factor $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) in physiology and pathology. *Endokrynol Pol.* 2013; 64(5): 384-396. doi: 10.5603/EP.2013.0022
7. Cebinelli GCM, Trujillo KP, Garcia SB, de Oliveira KB. TGF- $\beta 1$ functional polymorphisms: a review. *Eur Cytokine Netw.* 2016; 27(4): 81-89. doi: 10.1684/ecn.2016.0382
8. Morris DR, Moxon JV, Biros E, Krishna SM, Golledge J. Meta-analysis of the association between transforming growth factor-beta polymorphisms and complications of coronary heart disease. *PLOS One.* 2012; 7(5): e37878. doi: 10.1371/journal.pone.0037878
9. Yang M, Tang L, Zhu H, Zhu H, Lu Y, Xu B, et al. Polymorphisms of TGF $\beta 1$ and TGFBR2 in relation to coronary disease in a Chinese population. *Clin Biochem.* 2016; 49(12): 873-878. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.05.022
10. Chen Y, Dawes PT, Packham JC, Matthey DL. Interaction between smoking and functional polymorphism in the TGF $\beta 1$ gene is associated with ischaemic heart disease and myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2012; 14(2): R81. doi: 10.1186/ar3804
11. Kumar P, Misra S, Kumar A, Faruq M, Shakya S, Vardhan G, et al. Transforming growth factor- $\beta 1$ (C509T, G800A, and T869C) gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in North Indian population: A hospital-based case-control study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017; 20(1): 5-12. doi: 10.4103/0972-2327.199910
12. Brusentsov DA, Nikulina SY, Shesternya PA, Chernova AA. Association of rs1800470 polymorphic variants of the transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gene with the severity of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (10): 43-47. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-43-47 (In Russ.)
13. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1983; 51(3): 606. doi: 10.1016/s0002-9149(83)80105-2
14. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, Yarovaya EB, Boytsov SA, Mazaev VP. Selection for the quantitative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Rus J Cardiol.* 2014; (6): 24-29. doi: 10.15829/1560-4071-2014-6-24-29 (In Russ.)
15. Fragoso JM, Zuñiga-Ramos J, Arellano-González M, Alvarez-León E, Villegas-Torres BR, Cruz-Lagunas A, et al. The T29C (rs1800470) polymorphism of the transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) gene is associated with restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Exp Mol Pathol.* 2015; 98(1): 13-17. doi: 10.1016/j.yexmp.2014.11.007
16. Osadnik T, Strzelczyk JK, Regula R, Regula R, Bujak K, Fronczek M, et al. The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF-beta 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0150500. doi: 10.1371/journal.pone.0150500
17. Lupanov VP. The treatment and management of patients with coronary heart disease after myocardial revascularization. *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2016; (1): 15-21. (In Russ.)
18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40(2): 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394

Сведения об авторах

Брусенцов Денис Андреевич – ассистент кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: dr.d_89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7618-4884>

Шестерня Павел Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Information about the authors

Denis A. Brusentsov – Teaching Assistant of the Department of Internal Medicine No. 1, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: dr.d_89@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7618-4884>

Pavel A. Shesternya – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>

Статья получена: 28.05.2020. Статья принята: 06.08.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 28.05.2020. Accepted: 06.08.2020. Published: 26.08.2020.

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.8

Конструирование питательной среды для культивирования листерий

Хаптанова Н.М., Лукьянова С.В., Кузнецов В.И., Gefan Н.Г., Андреевская Н.М., Коновалова Ж.А.,
Остяк А.С., Косилко В.С.

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора
(664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Лукьянова Светлана Владимировна, e-mail: svetlulukyan@mail.ru

Резюме

Обоснование. Для получения достоверных результатов лабораторных исследований по идентификации листерий требуется наличие сертифицированных диагностических агглютинирующих листериозных сывороток. Важным этапом технологического процесса производства таких медицинских изделий для диагностики *in vitro* является подбор эффективных питательных сред для накопления листериозного микроба.

Цель исследования: разработка эффективной питательной среды для культивирования и накопления бактериальной массы листерий.

Материалы и методы. Объектом исследования служила экспериментальная питательная среда для культивирования листерий сухая. В качестве контроля использовали питательный агар для культивирования микроорганизмов сухой (ГРМ-агар) и мясопептонный агар с 1% глюкозой (МПА с 1% глюкозой). Специфическую активность питательных сред при культивировании тест-штамма *Listeria monocytogenes* 766 оценивали комплексом микробиологических методов.

Результаты. Подобрана оптимальная основа питательной среды для культивирования листерий – панкреатический гидролизат речной рыбы сороги (лат. *Rutilus rutilus lacustris*) и гидролизат отходов производства мясной воды. Разработан качественно-количественный состав питательной среды, исследованы её физико-химические и биологические свойства. При изучении биологических свойств экспериментальной среды установлено, что через 24 часа инкубации при температуре 37 ± 1 °C питательная среда обеспечивала рост типичных колоний листерий. Показатель прорастания составлял 85 %, что выше по сравнению с ростом культуры на МПА с 1% глюкозой и ГРМ-агаре в среднем на 21 % ($p < 0,05$).

Заключение. Экспериментальная питательная среда для культивирования листерий сухая обеспечивала рост колоний тест-штамма *L. monocytogenes* 766 с сохранением характерных культуральных, морфологических и биохимических свойств, а по показателям роста превосходила контрольные среды. Использование предлагаемых питательных основ способствует снижению экономических затрат при производстве питательной среды.

Ключевые слова: гидролизаты, культивирование, питательная среда, *Listeria monocytogenes*

Для цитирования: Хаптанова Н.М., Лукьянова С.В., Кузнецов В.И., Gefan Н.Г., Андреевская Н.М., Коновалова Ж.А., Остяк А.С., Косилко В.С. Конструирование питательной среды для культивирования листерий. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 60-66. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.8

Designing a Nutrient Medium for the Accumulation of Microbial Mass of Listeria

Khaptanova N.M., Lukyanova S.V., Kuznetsov V.I., Gefan N.G., Andreevskaya N.M., Konovalova Zh.A.,
Ostyak A.S., Kosilko V.S.

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор (Trilissera str. 78, Irkutsk 664047,
Russian Federation)

Corresponding author: Svetlana V. Lukyanova, e-mail: svetlulukyan@mail.ru

Abstract

Background. To obtain reliable results of laboratory studies on the identification of Listeria, the presence of certified diagnostic agglutinating Listeria sera is required. An important step in the manufacturing process of such medical devices for *in vitro* diagnostics requires effective nutrient media for the accumulation of listeriosis microbe.

Aim of the research. To develop an effective nutrient medium for the accumulation of bacterial mass of Listeria.

Materials and methods. The object of the study was an experimental culture medium for Listeria cultivation. As a control, we used nutrient agar for the cultivation of microorganisms (fish meal hydrolysate, FMH-agar) and meat-peptone agar with 1 % glucose (MPA with 1 % glucose). The specific activity of nutrient media during cultivation of the test strain *Listeria monocytogenes* 766 was evaluated using a complex of microbiological methods.

Results. The optimal base of the nutrient medium for *Listeria* cultivation has been selected: pancreatic hydrolysate of river magpie fish (*Rutilus rutilus lacustris*) and hydrolysate of meat water production waste. The qualitative and quantitative composition of the nutrient medium has been developed, its physical, chemical and biological properties have been studied. It was found that after 24 hours of incubation at 37 °C, the nutrient medium provided the growth of typical *Listeria* colonies. The germination rate was 85 %, which is higher compared to the growth of the culture on MPA with 1 % glucose and GRM agar by an average of 21 % ($p < 0,05$).

Conclusion. The experimental culture medium for *Listeria* cultivation provided growth of colonies of the test strain *L. monocytogenes* 766 with the preservation of characteristic cultural, morphological and biochemical properties, and, in terms of germination and growth rate, exceeded the control media. The developed nutrient medium provides effective growth of *Listeria* and can be used as a medium for the accumulation of microbial mass.

Key words: diagnostics, cultivation; nutrient medium; *Listeria monocytogenes*

For citation: Khaptanova N.M., Lukyanova S.V., Kuznetsov V.I., Gefan N.G., Andreevskaya N.M., Konovalova Zh.A., Ostyak A.S., Kosilko V.S. Designing a Nutrient Medium for the Accumulation of Microbial Mass of *Listeria*. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 60-66. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.8

ВВЕДЕНИЕ

С конца XX века и по настоящий момент в России и за рубежом зарегистрированы многочисленные случаи листериоза в виде вспышек пищевой токсикоинфекции и внутрибольничных заболеваний в родильных домах, иногда с летальными исходами. Этиологическим агентом инфекции является, в большинстве случаев, *Listeria monocytogenes*. Лабораторные методы исследования играют решающую роль в диагностике листериоза [1, 2, 3]. При этом наряду с бактериологическими методами дополнительно проводят идентификацию *L. monocytogenes* путём постановки реакции агглютинации на стекле с поливалентной листериозной сывороткой. Фактором, лимитирующим диагностические возможности бактериологических лабораторий, является отсутствие коммерческих агглютинирующих листериозных сывороток [2, 4].

В Иркутском научно-исследовательском противочумном институте Роспотребнадзора разработана технология получения кроличьей высокоактивной гипериммунной листериозной сыворотки к *L. monocytogenes* для реакции агглютинации. Сыворотка агглютинирующая листериозная сухая может успешно применяться для идентификации штаммов *L. monocytogenes* в санитарной, клинической и ветеринарной микробиологии, а также при эпизоотолого-эпидемиологическом мониторинге за листериозом [5].

При производстве агглютинирующей листериозной сыворотки большое значение имеет подбор оптимальной питательной среды для культивирования и накопления бактериальной массы *L. monocytogenes*. Несмотря на то, что коммерческие питательные среды для выделения и накопления листерий, выпускаемые зарубежными фирмами, широко применяются в лабораторной диагностике листериоза, существует необходимость в разработке отечественных питательных сред с целью выполнения Постановления Правительства РФ № 813 от 26.06.2019 г. «О внесении изменений в перечень отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, в отношении которых устанавливаются ограничения допуска для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».

Таким образом, разработка состава и технологии производства отечественных импортозамещающих питательных сред позволит удовлетворить потребности диагностических лабораторий в расходных материалах, обеспечить адекватный ответ на возникающие вызовы и новые биологические угрозы и поддержание биобезопасности государства на должном уровне [6].

В РФ производятся питательные среды для выделения и культивирования листерий, содержащие селективные добавки, поэтому актуальным направлением является конструирование питательных сред, которые будут использоваться для накопления бактериальной массы листерий и производства агглютинирующих листериозных сывороток.

В связи с этим, совершенствование технологии производства сухой питательной среды для культивирования листерий будет способствовать решению ключевых вопросов микробиологической диагностики листериоза в РФ.

На основании вышеизложенного **целью работы** является разработка эффективной питательной среды для культивирования и накопления бактериальной массы листерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве питательной основы выбран панкреатический гидролизат речной рыбы сороги байкальской (*Rutilus rutilus lacustris*) (ПГР) и гидролизат отходов производства мясной воды соответственно (ПГМ, ГОСТ 20083-74). Гидролиз проводили реакторным способом при периодическом или постоянном перемешивании и автоматической коррекции температуры [7]. Динамику процесса контролировали ежедневно, определяя методом формольного титрования в гидролизатах содержание аминного азота по МУК 4.2.2316-08 до его стабилизации в течение двух суток. Для консервации добавляли 1 % хлороформа от общего объёма гидролизата. Затем гидролизат фильтровали и высушивали. На всех этапах осуществляли физико-химический контроль промежуточного продукта.

Определение удельной ростовой активности наиболее важных компонентов питательной среды, математический расчёт оптимальной концентрации компонентов среды и коэффициентов их использования проводили с помощью экспериментально-аналитического метода балансирования состава микробиологических питательных сред [8].

В работе использовали вирулентный и эпидемически значимый тест-штамм *L. monocytogenes* 766 из коллекции музея живых культур Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. Штамм хранился в лиофилизированном состоянии, обладал характерными для представителей соответствующего вида культурально-морфологическими и биологическими свойствами.

Определение физико-химических показателей экспериментальной питательной среды для культивиро-

вания листерий (СКЛ) и ростовых свойств в отношении тест-штамма *L. monocytogenes* 766 проводили комплексом микробиологических методов в соответствии с требованиями МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред».

Для определения ростовых свойств питательной среды в отношении тест-штамма *L. monocytogenes* 766 из 24-часовой агаровой культуры готовили взвесь, оптическая плотность которой соответствовала 10 МЕ (1×10^9 м. к.) по стандартному образцу мутности ФГБУ «НЦЭСМП» (ОСО 42-28-85П соответствующего года выпуска). Из полученной суспензии готовили разведения (10^{-3} – 10^{-8}) и засеивали по 0,1 мл из разведений 10^{-6} и 10^{-7} на чашки Петри с питательной средой (в трёх повторах). Просмотр чашек с посевами проводили через 12, 24, 36 и 48 часов инкубирования при температуре 37 ± 1 °С. Эффективность оценивали по выходу микробных клеток с 1 мл питательной среды (в млрд/мл).

В качестве контроля использовали мясопептонный агар с 1% глюкозой (МПА с 1% глюкозой, ГОСТ 10444.1, п. 5.13; pH $7,3 \pm 0,1$) и питательный агар для культивирования микроорганизмов сухой (ГРМ-агар) производства ФБУН «ГНЦ ПМБ» Россия, п. Оболенск (ГОСТ 32031–2012. Продукты пищевые. Методы выявления бактерий *Listeria monocytogenes*).

Полученные результаты обрабатывали статистически стандартными методами с применением пакета программ Microsoft Excel (2007), данные выражали в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (s). Результаты считали статистически значимыми, если вероятность ошибки не превышала 0,05 ($p < 0,05$)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время белковой основой преобладающей номенклатуры производимых в России сухих питательных сред служат рыбные аутолизаты и рыбные панкреатические гидролизаты [9]. В лаборатории питательных сред Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора разработана методика получения ферментативного гидролизата речной рыбы сороги байкальской (*Rutilus rutilus lacustris*). В качестве источника протеолитических ферментов использовали поджелудочную железу крупного рогатого скота при соотношении фермент-субстрат – 1:10. Ранее было показано, что питательные среды на основе панкреатического гидролизата сороги обеспечивали рост тест-штамма *L. monocytogenes* 766 через 18–24 ч инкубации [10]. Анализ качественного состава органической составляющей показал, что ПГР содержит аминокислоты валин и лейцин, которые являются наиболее существенными для роста листерий [11].

Известно, что при объединении гидролизатов рыбы и отходов производства мясной воды аминокислотный состав и в качественном, и в количественном отношении взаимно дополняется. В частности, питательная основа обогащается аминокислотой аргинином, стимулирующей рост листерий [12]. Использование смеси ПГР и ПГМ позволяет устранить опалесценцию раствора. Поэтому в качестве питательной основы сухой среды для культивирования листерий взята смесь сухих ПГР и ПГМ в пропорции 11,0 к 9,0 г/л соответственно.

По данным литературы известно, что натрия хлорид является осмотическим стабилизатором, натрия карбонат

и углекислый натрий – стабилизатор pH среды, витамин В₁ способствует нормальному формированию колоний листерий, глюкоза служит источником углерода [13].

В качестве исходной среды использовали опытную серию СКЛ с 1 % глюкозой (ГОСТ 975-88) без добавления ПГР. Во всех вариантах питательной среды содержание хлорида натрия (3,0 г/л) и агар-агара (9,0 г/л) было аналогично исходной среде, pH среды ($7,3 \pm 0,2$) обеспечили введением карбоната натрия (0,63–0,69 г/л). Затем выполняли балансирование состава среды по двум компонентам: глюкоза и витамин В₁. Для этого изготовили два варианта среды с различным содержанием этих компонентов. Концентрацию (лимитирующую) одного из компонентов уменьшали в сравнении с исходной средой в 3–5 раз, концентрацию второго – увеличивали в 0,5–2 раза (табл. 1).

Таблица 1
Состав вариантов питательной среды для культивирования листерий (г/л)

Table 1
Composition of the growth medium for cultivation of *Listeria* (g/l)

Компонент среды	Варианты среды, г/л		
	исходный	вариант 1	вариант 2
ПГР (сорога)	–	11,00	11,00
ПГМ	21,00	9,00	9,00
Хлорид натрия	3,00	3,00	3,00
Карбонат натрия	0,68	0,65	0,65
Глюкоза	10,00	3,30	2,00
Витамин В ₁	0,05	0,025	0,1
Агар микробиологический	9,00	9,00	9,00

Расчёт удельной ростовой активности (P) глюкозы и витамина В₁ проводили по формуле:

$$P = X / Cл,$$

где: X – среднее количество колоний тест-штамма *L. monocytogenes* 766, выросших на одной чашке среды; Cл – концентрация лимитирующего компонента в среде (г/л). Посевная доза на чашку во всех опытах составляла 100 м. к. (табл. 2).

Расчёт концентрации компонентов сконструированной среды проводили по формуле:

$$C = Mo / P,$$

где: C – концентрация компонента в среде (г/л); Mo – максимально ожидаемое количество колоний (КОЕ/чашку); P – удельная ростовая активность компонента (КОЕ/г). Значение Mo принимали условно равным 80 колоний на чашку.

Таким образом, расчётная концентрация компонента в сконструированной среде (C) составила для глюкозы: $Cг = 80/33,5 = 2,4$ г/л, а для витамина В₁ – $Cв = 80/3040 = 0,026$ г/л.

Этап конструирования завершили расчётом эффективности использования глюкозы и витамина В₁ в сконструированной среде. Коэффициент использования компонентов сбалансированной и исходной среды рассчитывали по формуле: $K = X/C$ (табл. 3).

Коэффициент использования глюкозы в сконструированной среде выше, чем в исходной среде в 7,0,

Удельная ростовая активность глюкозы и витамина B₁ в среде для культивирования *L. monocytogenes* 766 Таблица 2

Specific growth activity of glucose and vitamin B₁ in the culture medium of *L. monocytogenes* 766 Table 2

Варианты среды	Концентрация лимитирующих компонентов (Сл) г/л		Удельная ростовая активность (Р), м.к./г		Предельное количество колоний на чашку (X), M ± s
	глюкоза	витамин B ₁	глюкоза	витамин B ₁	
1	3,3	0,025	23,0	3040,0	74,0 ± 2,0
2	2,0	0,1	33,5	670,0	65,3 ± 1,5
Исходный	10,0	0,05	4,7	940,0	45,3 ± 2,0

Эффективность использования глюкозы и витамина B₁ в питательной среде для культивирования листерий Таблица 3

Efficiency of use glucose and vitamin B₁ use in the nutrient medium for *Listeria* cultivation Table 3

Вариант питательной среды	Коэффициент использования компонентов, (КОЕ/г)		Предельное количество колоний на чашку (X)
	глюкоза	витамин B ₁	
Исходный	4,7	940,0	45,3 ± 2,0
Сконструированный	33,0	3038,0	75,7 ± 2,0

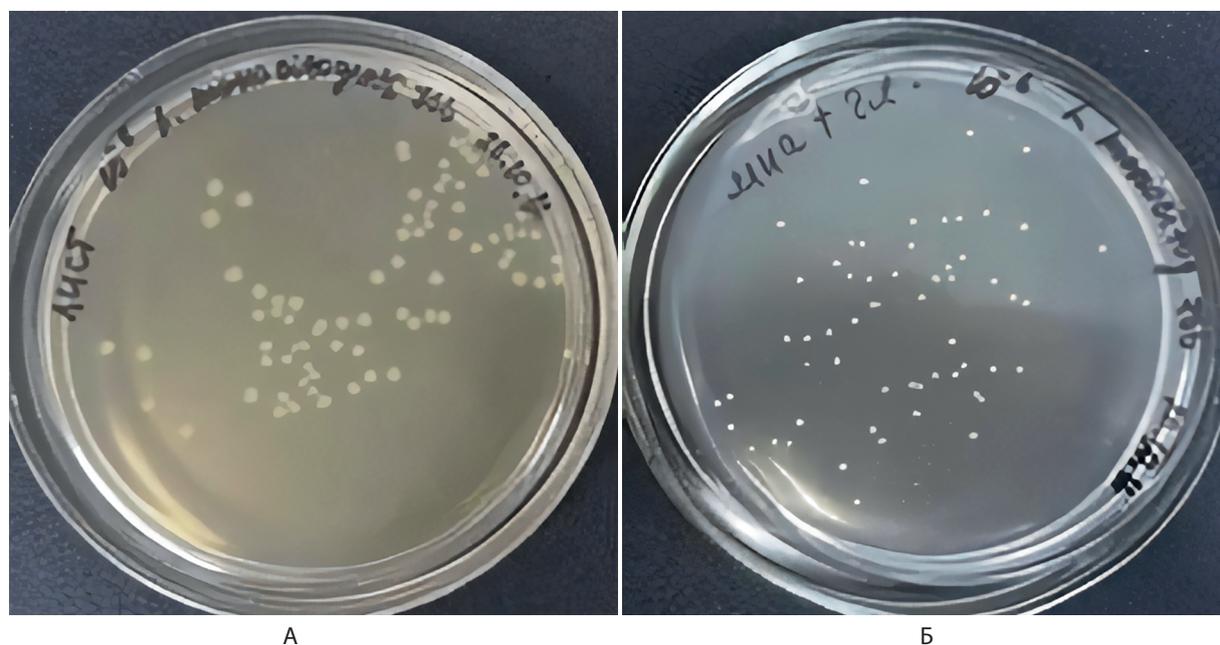


Рис. 1. Ростовые свойства *L. monocytogenes* 766 при культивировании на СКЛ (А) и МПА с 1% глюкозой (Б) через 48 часов
 Fig. 1. Growth properties of *L. monocytogenes* 766 cultivated on the nutrient medium (A) and meat peptone agar with 1 % glucose (B) after 48 h of culturing

а витамина B₁ – в 3,2 раза, что сопровождается повышением предельного количества колоний тест-штамма *L. monocytogenes* 766, вырастающих на сконструированной среде по сравнению с исходной на 32 % (табл. 3).

Изучение ростовых свойств различных вариантов СКЛ осуществляли на протяжении 48 часов инкубации штамма *L. monocytogenes* 766 при температуре 37 ± 1 °С. В качестве контроля использовали среду МПА с 1% глюкозой. Показано, что после первых суток культивирования тест-штамма *L. monocytogenes* 766 на исходном варианте СКЛ и на МПА с 1% глюкозой наблюдался росинчатый рост колоний с диаметром меньше 1,0 мм. В 1-м и 2-м варианте СКЛ отмечали рост колоний достаточный для визуального подсчёта (d = 1–1,5 мм). Колонии круглые, выпуклые с ровным краем, белые с сероватым оттенком,

полупрозрачные, гладкие, структура однородная, консистенция слизистая.

Через 48 часов размер колоний тест-культуры, выращенной на экспериментальной среде всех вариантов, был в среднем в 2,7 раза больше, чем на контрольной среде (p < 0,05), что указывает на преимущество экспериментальной серии СКЛ перед средой МПА с 1% глюкозой (p < 0,05) (рис. 1).

Тест-культура *L. monocytogenes* 766, независимо от варианта питательной среды, сохраняла однородность по морфологическим и культуральным свойствам и не проявляла признаков диссоциации клеток и колоний. Наилучшие ростовые свойства отмечены на экспериментальной питательной среде 1-го варианта по сравнению со 2-м вариантом (74,0 ± 2,0 и 65,3 ± 1,5 соответственно),

что в среднем на 23 % превышало значения на исходном варианте СКЛ и контроле (МПА с 1% глюкозой) ($p < 0,05$).

Результаты исследований свидетельствуют, что сбалансированная питательная среда на основе ППР сороги и ПГМ, обладала наилучшими ростовыми свойствами и выбрана нами для дальнейших экспериментов.

Питательную среду СКЛ готовили методом смешивания сухих компонентов в шаровой мельнице типа «Лабор» 2181 при скорости вращения барабана 30 об./мин. Количество полученного готового препарата 15,0 кг, что составляет 29,6 % к основному исходному сырью.

Технология приготовления питательной среды с использованием метода смешивания сухих компонентов проста экономична, вдвое снижает затраты времени, необходимые для приготовления среды по традиционной технологии, устраняет необходимость в некотором оборудовании вследствие сокращения этапов технологического процесса, что может способствовать снижению загрязнения окружающей среды парами полуфабрикатов и уменьшению аллергизации обслуживающего персонала.

В результате определения физико-химических показателей экспериментальной среды получены следующие данные: pH – $7,3 \pm 0,2$; аминный азот – $4,75 \pm 0,25$ мг/мл; прочность студня среды – 500 ± 50 г; потеря в массе при высушивании не более 7 %, растворимость – 50 г среды полностью растворяется в 1 л дистиллированной воды при помешивании и кипячении в течение 3–5 мин; прозрачность и цветность – расплавленная среда прозрачна, от светло-жёлтого до светло-коричневого цвета. Допускается лёгкая опалесценция не более 5 МЕ по оптическому стандарту мутности ФГБУ «НЦЭСМП» (ОСО 42-28-86-соответствующего года выпуска). Физико-химические показатели соответствуют общепринятым требованиям к сухим питательным средам для культивирования листерий (МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред»).

Для проведения исследований навеску испытуемой питательной среды в количестве, указанном на этикетке для приготовления конкретной серии питательной среды, размешивали в 1 л дистиллированной воды, доводили до кипения при помешивании, кипятили в течение 5–7 мин, охлаждали до температуры 45–50 °С, тщательно взбалтывали и разливали в чашки Петри. Гото-

вая к употреблению среда в чашках плотная, прозрачная, светло-жёлтого цвета. Среда, разлитая в стерильные флаконы, может храниться в тёмном месте не более 7 суток при температуре 2–8 °С.

Ростовые свойства сконструированной питательной среды для культивирования листерий изучали в сравнении с МПА с 1% глюкозой и ГРМ-агаром (контроли). Данные таблицы 4 свидетельствуют о высоких ростовых свойствах экспериментальной питательной среды, обеспечивающей рост тест-штамма *L. monocytogenes* 766 с типичной морфологией колоний при посеве единичных клеток возбудителя.

Как видно из данных таблицы 4, экспериментальная среда СКЛ не уступала контрольной среде ГРМ-агар, не содержащей ростовых добавок, по количеству колоний, выросших на чашке через 22 ± 2 ч инкубации посевов, а также обладала высокой чувствительностью (10^{-7}), поскольку позволяла обнаружить рост колоний при посеве единичных микробных клеток. При посеве культуры *L. monocytogenes* 766 из разведения 10^{-7} на всех засеянных чашках через 22 ± 2 ч инкубации при температуре 37 ± 1 °С выросло более $8,0 \pm 0,5$ колоний, из разведения 10^{-6} м. к. – выросло в среднем $83,0 \pm 2,6$ бесцветных, прозрачных, круглых колоний. При определении морфологии листерий в мазках отмечались типичные характерные мелкие грамположительные палочки.

Через 48 часов инкубации диаметр колоний достигал 3,5–4,0 мм. Показатель прорастания колоний, выросших из разведения 10^{-6} м. к., составлял 85 %, что выше по сравнению с ростом культуры на МПА с 1% глюкозой и ГРМ-агаром в среднем на 21 % ($p < 0,05$).

Показано, что эффективность испытуемой питательной среды была выше по сравнению с МПА с 1% глюкозой и ГРМ-агаром в 1,3 и 2,2 раза соответственно ($p < 0,05$) и составляла 5,5 млрд м.к./мл питательной среды.

При изучении культурально-морфологических, биохимических и серологических свойств тест-штамма *L. monocytogenes* 766, выращенного на сконструированной питательной среде для культивирования листерий, получены следующие результаты: рост на МПА с 1% глюкозой – колонии круглые, мелкие полупрозрачные с чётко очерченным гладким краем, рост на сахарном бульоне – равномерное помутнение без плёнки. При микроскопии мазка – кокковидные грамположительные

Ростовые свойства питательной среды для культивирования *L. monocytogenes* 766

Таблица 4

Table 4

Growth properties of a growth medium for *L. monocytogenes* 766 cultivation

Питательная среда	Скорость роста, ч	Показатель прорастания колоний, выросших из 10^{-6} м.к., %	Чувствительность (выросло колоний из 10^{-7} м.к.), КОЕ
СКЛ	24	$83,0 \pm 2,6^*$ d = 1,0–1,5	$8,0 \pm 0,5^*$ d = 2,0–2,5
	48	$86,0 \pm 1,5^*$ d = 2,0	$8,5 \pm 0,5^*$ d = 3,5–4,0*
ГРМ-агар	24	$65,0 \pm 1,5$ d = 1,0–1,5	$6,0 \pm 0,5$ d = 2,0–2,5
	48	$66,0 \pm 1,5$ d = 2,0–2,5	$6,0 \pm 0,5$ d = 2,5–3,0
МПА с 1% глюкозой	24	d < 1,0	d < 1,0
	48	$49,0 \pm 1,5$ d = 1,0	$4,5 \pm 0,5$ d = 1,0

Примечание. d – диаметр колоний, мм; * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем в контроле.

палочки, образующие небольшие цепочки (3–5 клеток). Тест-штамм *L. monocytogenes* 766 сохранял свои типичные биохимические свойства по способности ферментировать маннозу, мальтозу, глюкозу, ксилозу и отсутствию способности ферментировать манит и дульцит, положительный каталазный тест. Культура *L. monocytogenes* 766, выращенная на СКЛ, дала положительную реакцию агглютинации с листериозной сывороткой, так как она обладала всеми типичными для листерий свойствами.

Полученные данные подтвердили типичность культурально-морфологических, биохимических и серологических свойств тест-штамма *L. monocytogenes* 766, выращенного на экспериментальной питательной среде, который в последующих этапах работы использовался в качестве антигена для иммунизации животных-продуцентов при производстве листериозной сыворотки.

Таким образом, высокие ростовые показатели предлагаемой среды достигнуты за счёт сочетанного использования оптимальных концентраций питательной основы и компонентов, стимулирующих рост листерий, что в совокупности обеспечивает в минимальные сроки значительное накопление бактериальной массы листерий. Ферментативный гидролизат из соргоги содержит набор аминокислот, в том числе незаменимых, не уступая по этому показателю мясопептонному бульону и питательному бульону на основе панкреатического гидролизата рыбной муки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальная питательная среда для культивирования листерий отвечает требованиям, предъявляемым к питательным средам для культивирования *L. monocytogenes* и имеет преимущество по чувствительности и скорости роста в сравнении с МПА с 1% глюкозой и ГРМ-агаром, обеспечивает типичный рост тест-культуры *L. monocytogenes* 766. Сконструированная питательная среда предназначена для выращивания и накопления биомассы листерий.

Таким образом, питательная среда для культивирования листерий может успешно использоваться в производстве листериозной сыворотки для получения бактериальной массы с последующей иммунизацией животных антигенами листерий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мусаева А.К., Егорова Н.Н., Даугалиева А.Т., Кожбаев М.К., Досанова А.К. Диагностика листериоза животных и биологические свойства листерий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; (3-3): 483-489.
2. Тартаковский И.С. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. 2000; 2(2): 20-30.
3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007; 9(10): 1236-1243. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011
4. Хаптанова Н.М., Андреевская Н.М., Лукьянова С.В., Коновалова Ж.А., Гефан Н.Г., Остяк А.С., и др. Особенности серологической диагностики листериоза (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4(1): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.7

5. Андреевская Н.М., Михайлова В.А., Токмакова Е.Г., Хаптанова Н.М., Остяк А.С., Уланская А.В., и др. Изучение и подбор антигенных и контрольных штаммов *Listeria monocytogenes* для производства листериозной сыворотки. В: Куличенко А.Н. (ред.) *Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции, Ставрополь, 24–25 апреля 2019 г.* Ставрополь; 2019. 258.

6. Шепелин А.П. Современное состояние и направления развития производства питательных сред в России. *Современная лабораторная диагностика*. 2015; (2): 18-20.

7. Дятлов И.А., Кутырев В.В., Храмов М.В. *Питательные среды для выделения, культивирования и идентификации возбудителей особо опасных инфекций бактериальной природы*. М.; 2012.

8. Иванова Л.Г., Шмелева Е.И., Трифонов В.И., и др. *Методические рекомендации по балансированию состава микробиологических питательных сред*. М.; 1987.

9. Меджидов М. *Справочник по микробиологическим питательным средам*. М.: Медицина; 2003.

10. Татарникова О.Г., Кузнецов В.И., Маевский М.П., Каретникова Э.С., Гефан Н.Г., Липаева Л.С., и др. Оценка возможности использования гидролизата речной рыбы при конструировании среды для выделения листерий. *Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, Новосибирск, 27–29 сентября 2006*. Новосибирск; 2006. 219.

11. Остяк А.С., Ушаков И.А., Хаптанова Н.М., Гефан Н.Г., Кузнецов В.И., Оборина Е.Н., и др. Сравнительный анализ состава питательных основ методом спектроскопии ЯМР. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2019; 9(3): 430-438. doi: 10.21285/2227-2925-2019-9-3-430-438

12. Siddiqi R. Amino acid requirement of six strains of *Listeria monocytogenes*. *Zentralbl Bakteriol.* 1989; 271(2): 146-152. doi: 10.1016/s0934-8840(89)80067-2

13. Поляк М.С., Сухаревич В.И., Сухаревич М.Э. *Питательные среды для медицинской микробиологии*. СПб.; 2003.

REFERENCES

1. Musaeva AK, Egorova NN, Daugalieva AT, Kozhabaev MK, Dosanova AK. Diagnosis of animal listeriosis and biological properties of listeria. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; (3-3): 483-489. (In Russ.)
2. Tartakovskij IS. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2000; 2(2): 20-30. (In Russ.)
3. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007; 9(10): 1236-1243. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011
4. Khaptanova NM, Andreevskaya NM, Lukyanova SV, Konovalova ZhA, Gefan NG, Ostyak AS, et al. Aspects of serological diagnostics of listeriosis (overview). *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(1): 43-49. doi: 10.29413/ABS.2019-4.1.7 (In Russ.)
5. Andreevskaya NM, Mikhailova VA, Tokmakov EG, Haptanov NM, Ostyak AS, Ulanskaya AV, et al. Study and selection of antigenic and control strains of *Listeria monocytogenes* for production of listeriosis serum. In: Kulichenko AN (ed.) *Urgent problems of zoonotic infectious diseases: Materials of the III All-Russian Scientific and Practical Conference, April 24-25, 2019, Stavropol*. Stavropol; 2019. 258. (In Russ.)
6. Shepelin AP. Modern state and development of production of industrial media in Russia. *Sorennaya laboratornaya diagnostika*. 2015; (2): 18-20. (In Russ.)
7. Dyatlov IA, Kutyrev VV, Khramov MV. *Growth media for the isolation, cultivation, and identification of pathogens of extremely dangerous bacterial infections*. Moscow, 2012. (In Russ.)
8. Ivanova LG, Shmeleva EI, Trifonov VI, et al. *Methodological recommendations for balancing the composition of microbiological nutrient media*. Moscow; 1987. (In Russ.)
9. Medzhidov M. *Handbook of microbiological growth media*. Moscow: Meditsina; 2003. (In Russ.)

10. Tatarnikova OG, Kuznetsov VI, Maevskii MP, Karetnikova ES, Gefan NG, Lipaeva LS, et al. Evaluation of the possibility of using freshwater fish hydrolyzate in constructing the growth medium for listeria isolation. *All-Russian Conference Problems of infectious pathology in regions of Siberia, the Far East and the Far North, September 27-29, 2006, Novosibirsk*. Novosibirsk; 2006. 219. (In Russ.)

11. Ostyak AS, Ushakov IA, Khaptanova NM, Gefan NG, Kuznetsov VI, Oborina EN, et al. Comparative analysis of base

nutrient composition by NMR spectroscopy. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2019; 9(3): 430-438. doi: 10.21285/2227-2925-2019-9-3-430-438 (In Russ.)

12. Siddiqi R. Amino acid requirement of six strains of Listeria monocytogenes. *Zentralbl Bakteriol*. 1989; 271(2): 146-152. doi: 10.1016/s0934-8840(89)80067-2

13. Polyak MS, Sukharevich VI, Sukharevich ME. *Growth media for medical microbiology*. St. Petersburg; 2003. (In Russ.)

Сведения об авторах

Хаптанова Наталья Маркеловна – младший научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: khaptanchik@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8520-4720>

Лукьянова Светлана Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: svetlulukyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3687-1273>

Кузнецов Владимир Ильич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией питательных сред, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2089-1771>

Гефан Наталья Геннадьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом биологического и технологического, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9425-2273>

Андреевская Нина Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-производственного отдела, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8051-1809>

Коновалова Жанна Анатольевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела обеспечения качества, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: konovalova-shanna@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4217-9171>

Остяк Александр Сергеевич – научный сотрудник отдела биологического и технологического контроля, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9391-6779>

Косилко Варвара Сергеевна – врач-бактериолог лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7869-0940>

Information about the authors

Natalya M. Khaptanova – Junior Research Officer at the Laboratory of Cultural Medium, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: Khaptnat@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8520-4720>

Svetlana V. Lukyanova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Cultural Medium, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, e-mail: svetlulukyan@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3687-1273>

Vladimir I. Kuznetsov – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Cultural Medium, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2089-1771>

Natalya G. Gefan – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Biological and Technological Control, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9425-2273>

Nina M. Andreevskaya – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Research and Production Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8051-1809>

Zhanna A. Konovalova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Quality Assurance Department, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rosпотребнадзор, e-mail: konovalova-shanna@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4217-9171>

Aleksandr S. Ostyak – Research Officer at the Department of Biological and Technological Control, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9391-6779>

Varvara S. Kosilko – Bacteriologist of the Laboratory of Cultural Medium, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор of Rosпотребнадзор, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7869-0940>

Вклад авторов

Хаптанова Н.М. – проведение эксперимента, учёт и анализ результатов.

Лукьянова С.В. – анализ результатов, написание статьи, оформление документов для публикации статьи.

Кузнецов В.И. – планирование эксперимента, написание статьи.

Гефан Н.Г. – проведение эксперимента, анализ полученных результатов.

Андреевская Н.М. – планирование научно-исследовательской работы.

Коновалова Ж.А. – анализ результатов, написание аннотации статьи.

Остяк А.С. – анализ полученных результатов, написание статьи.

Косилко В.С. – получение гидролизатов, приготовление питательных сред.

Статья получена: 13.05.2020. Статья принята: 30.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 13.05.2020. Accepted: 30.07.2020. Published: 26.08.2020.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.9

Нейрофизиологические изменения у больных дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с ишемической невротией зрительного нерва

Юрьева Т.Н.^{1,3}, Зайка А.А.², Шпрах В.В.³, Жукова С.И.¹

¹ Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия); ² ФГБУЗ Больница ИНЦ СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 283В, Россия);

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Зайка Алена Анатольевна, e-mail: zaika.aa@mail.ru

Резюме

Обоснование. Болезни системы кровообращения занимают ведущее место по заболеваемости и количеству летальных исходов в мире. Наиболее частой хронической цереброваскулярной патологией является дисциркуляторная энцефалопатия, при которой снижение кровоснабжения вследствие поражения брахиоцефальных сосудов ведёт к повреждению различных участков центральной нервной системы: как вещества мозга, так и анализаторов, в т. ч. зрительного, с возможным развитием тяжёлого поражения в виде ишемической невротии зрительного нерва. Изучению взаимосвязи атеросклеротического поражения сосудов шеи и ишемического поражения органа зрения посвящено много работ, однако исследованию функциональной активности изменённого зрительного анализатора у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией уделялось незначительное внимание и данные результатов носят разрозненный характер.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ изменения нейрофизиологических показателей мозга и зрительного анализатора у больных дисциркуляторной энцефалопатией и пациентов с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии и ишемической невротии зрительного нерва.

Материалы и методы. Обследовано 34 пациента со 2-й стадией дисциркуляторной энцефалопатии, которые по наличию/отсутствию ишемической невротии зрительного нерва различного срока давности были разделены на две группы. Всем пациентам проведено ультразвуковое сканирование сосудов шеи, определение полей зрения, регистрировались электроретинография, зрительные вызванные потенциалы и электроэнцефалограмма.

По результатам обследования выявлены более значимые, статистически достоверные изменения ряда показателей в группе пациентов с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии и ишемической невротии зрительного нерва, а именно: более выраженное атеросклеротическое поражение брахиоцефальных сосудов с развитием стеноза до 70 %, значительное изменение функциональной активности клеток как головного мозга, по данным ЭЭГ (в виде снижения амплитуды и индекса распространённости альфа-ритма), так и зрительного анализатора, по данным электроретинографии (снижение осцилляторных потенциалов, изменение показателей латентности и амплитуд), регистрации зрительных вызванных потенциалов (удлинение временных показателей с одновременным снижением амплитуд) и при определении полей зрения (депрессия чувствительности сетчатки).

Заключение. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, осложнённой развитием ишемической невротии зрительного нерва, имеется сочетанное поражение головного мозга и зрительного анализатора, что определяет тяжесть выявленных изменений и требует комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению этих больных.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическая невротия зрительного нерва, электроретинография, поля зрения, зрительные вызванные потенциалы

Для цитирования: Юрьева Т.Н., Зайка А.А., Шпрах В.В., Жукова С.И. Нейрофизиологические изменения у больных дисциркуляторной энцефалопатией в сочетании с ишемической невротией зрительного нерва. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 67-72. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.9

Neurophysiological Changes in Patients with Discirculatory Encephalopathy Associated with Ischemic Optic Neuropathy

Iureva T.N.^{1,3}, Zaika A.A.², Shprakh V.V.³, Zhukova S.I.¹

¹ Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (Lermontova str. 337, Irkutsk 664033, Russian Federation);

² Hospital of Irkutsk Scientific Center SB RAS (Lermontova str. 283B, Irkutsk 664033, Russian Federation); ³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Alyona A. Zaika, e-mail: zaika.aa@mail.ru

Abstract

Background. The most common chronic cerebrovascular pathology is discirculatory encephalopathy, in which a decrease in blood supply due to damage to brachiocephalic vessels leads to damage to brain substances and analyzers, including visual, with the possible development of severe damage in the form of ischemic optic neuropathy. Many studies have been devoted to the relationship between atherosclerotic damage to the neck vessels and ischemic damage to the visual organ, but little attention has been paid to the study of the functional activity of the altered visual analyzer in patients with discirculatory encephalopathy, and the results are scattered.

Aim. To conduct a comparative analysis of changes in neurophysiological parameters of the brain and visual analyzer in patients with discirculatory encephalopathy and patients with a combination of discirculatory encephalopathy and ischemic optic neuropathy.

Materials and methods. 34 patients with the 2nd stage of discirculatory encephalopathy were examined and divided into two groups based on the presence/absence of ischemic optic neuropathy of various prescription periods. All patients underwent ultrasound scanning of neck vessels, visual fields determination, electroretinography, visual evoked potentials, and electroencephalogram.

Results. The results revealed changes in a number of indicators in the group of patients with a combination of two diseases: more pronounced atherosclerotic lesion of brachiocephalic vessels, a decrease in the amplitude and the alpha-rhythm prevalence index, a decrease in oscillatory potentials, a change in latency and amplitudes the visual analyzer according, lengthening of time indicators with a simultaneous decrease in amplitudes and depression of retinal sensitivity.

Conclusion. Patients with discirculatory encephalopathy complicated by ischemic optic neuropathy have a combined lesion of the brain and visual analyzer, which determines the severity of the detected changes and requires a comprehensive multidisciplinary approach to the treatment of these patients.

Key words: discirculatory encephalopathy, ischemic optic neuropathy, electroretinography, visual field, visual evoked potentials

For citation: Iureva T.N., Zaika A.A., Shprakh V.V., Zhukova S.I. Neurophysiological changes in patients with discirculatory encephalopathy associated with ischemic optic neuropathy. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 67-72. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.9

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезни системы кровообращения – это «эпидемия» современного общества [1, 2]. Одной из наиболее распространённых форм хронических сосудистых заболеваний мозга является дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) – синдром хронического прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга различной этиологии, развивающийся в результате либо повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или вследствие хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [3–5]. У больных с этим заболеванием может наблюдаться повреждение разнообразных структур головного мозга, в том числе зрительного анализатора и так называемой «внутренней капсулы», где располагаются проводящие пути головного мозга [6–8], т. е. развивается глазной ишемический синдром (ГИС) [9]. При этом в 12–50 % случаев происходит формирование тяжёлого поражения зрительной системы в виде ишемической невротии зрительного нерва [10–12]. Исследованию острого типа течения глазного ишемического синдрома, включающего преходящую монокулярную слепоту, окклюзию ЦАС, острую ишемическую невротию, у пациентов с сосудистой патологией головного мозга посвящено достаточное количество научных работ, в то время как данных по оценке первично хронического течения ГИС, в т. ч. ишемической невротии зрительного нерва, значительно меньше, и изучены лишь отдельные аспекты клинического течения или патогенеза.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение сравнительного анализа изменения нейрофизиологических показателей мозга и зрительного анализатора у больных дисциркуляторной энцефалопатией, а также при сочетании дисциркуляторной энцефалопатии с ишемической невротией зрительного нерва.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 34 пациентов в возрасте от 59 до 77 лет со второй стадией дисциркуляторной эн-

цефалопатии, причиной которой являлась артериальная гипертензия и атеросклероз брахиоцефальных сосудов. Вторая стадия ДЭ определялась наличием чётко очерченных неврологических синдромов в виде цефалгического, вестибуло-атактического, экстрапиримидного и пирамидного синдромов, а также нарушениями когнитивных функций [4]. Из этих больных у 15 пациентов (12 женщин, 3 мужчин; 30 глаз) диагностирована ДЭ (1-я группа). У 19 пациентов, составивших 2-ю группу (7 мужчин, 12 женщин; 38 глаз), ДЭ сочеталась с билатеральной ишемической невротией зрительного нерва различного срока давности. Картина глазного дна была однотипна: при офтальмоскопии диска зрительного нерва бледный с чёткими границами, монотонный, сосуды умеренно сужены, у половины пациентов наблюдалась перипапиллярная атрофия хориоидеи, в макулярной зоне отмечались явления депигментации. Обследование включало определение полей зрения, электроретинографию (ЭРГ), регистрацию зрительных вызванных потенциалов (ЗВП), электроэнцефалографию (ЭЭГ) и УЗ-сканирование брахиоцефальных сосудов. Из исследования были исключены пациенты с грубой макулярной патологией, которая могла бы повлиять на характеристики показателей электроретинографии.

Исследование полей зрения проводилось на аппарате Ostorus 900 HS Haag-Streit Diagnostis, с определением среднего порога чувствительности (MS), средней потери светочувствительности (MD). ЭРГ проводилась на аппарате «RETI-port/scan 21» компании Roland Consult Stasche&Finger GmbH (Германия), по международным стандартам ISCEV. Пациентам выполнялся ряд исследований для уточнения локализации и глубины поражения сетчатки: Scotopic 0.01 ERG (GF), Scotopic 3.0 ERG (GF), Scotopic Oscillatory Potential ERG (GF), Photopic 3.0 (GF), Photopic 3.0 Flicker 30 Hz ERG (GF), Pattern-ERG. В ходе исследования учитывались амплитудные и временные показатели а- и b-волн, ишемический или трансретинальный индекс, осцилляционный индекс, а также показатели амплитуд N35-P50, P50-N95 и соответствующие им временные показатели латентности P50 и N95 по паттерн-

ЭРГ. Регистрация зрительных вызванных потенциалов проводилась на этом же аппарате. Для оценки поражения зрительного нерва использовали временные и амплитудные показатели комплекса волн P100. ЭЭГ-исследование проводилось на аппарате Нейрон-Спектр-5 (Нейрософт, Россия), согласно международной системе отведений «10-20». Осуществлялась регистрация фоновой ЭЭГ, а также во время проведения функциональных проб. Регистрировались следующие показатели: частота (количество колебаний в секунду), амплитуда (колебания электрического потенциала), ритм, а также наличие медленноволновой, локальной или пароксизмальной активности. УЗ-сканирование сосудов шеи проводилось на аппарате ArlioXG (Toshiba, Япония).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование полей зрения выявило двустороннее поражение сетчатки различной степени выраженности (рис. 1, 2).

Анализ результатов регистрации полей зрения (табл. 1) позволил установить, что присоединение ишемической невротии зрительного нерва у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией вызывает снижение среднего порога чувствительности сетчатки в среднем на 25 %, и в 40 раз теряется светочувствительность.

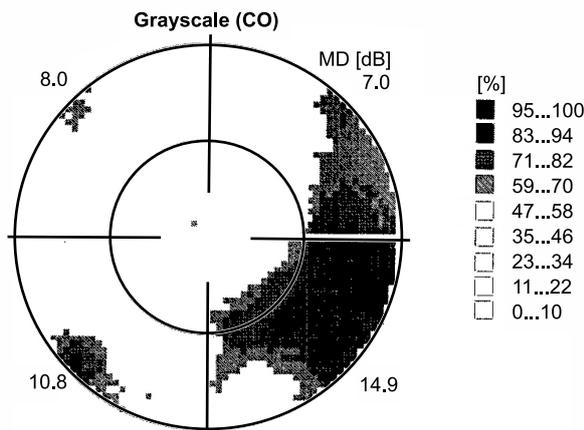


Рис. 1. Поле зрения левого глаза пациентки Г., 68 лет. Грубая депрессия светочувствительности преимущественно в темпоральных отделах поля зрения.
Fig. 1. Patient G., 68 years old. Visual field of the left eye. Gross depression of light sensitivity mainly in the temporal parts of the visual field.

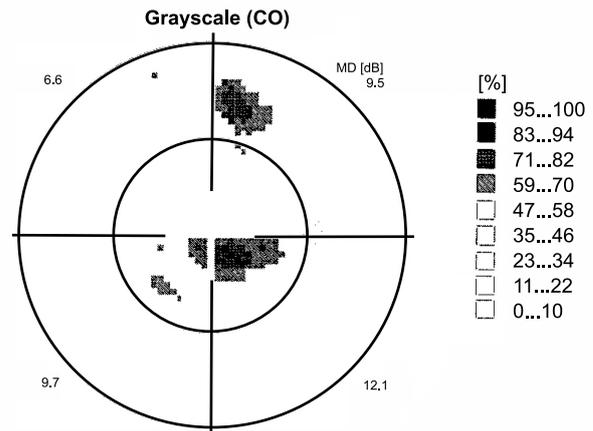


Рис. 2. Поле зрения правого глаза пациентки Г., 68 лет. Многоочаговая, меньшая по площади, депрессия световой чувствительности, преимущественно в центральных отделах сетчатки.
Fig. 2. Patient G., 68 years old. Visual field of the right eye. Multi-focal, smaller-area depression of light sensitivity, mainly in the retinal central parts.

При проведении ЭРГ у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, сочетающейся с ишемической невротией зрительного нерва, отмечены существенные изменения скотопической ЭРГ, осцилляторных потенциалов и результатов паттерн-ЭРГ (табл. 2).

Установлено, что формирование ишемической невротии зрительного нерва (табл. 2) сопровождается угнетением функции зрительного анализатора. Так, амплитудные показатели а- и б-волны скотопической ЭРГ оказались достоверно ниже на 22 % и 26 % у пациентов 2-й группы, произошло удлинение латентности а-волны на 30 %, а осцилляторный индекс оказался снижен в среднем на 47 %. При оценке показателей ЭРГ на паттерн стимул были выявлены схожие изменения: увеличение времени латентности P50 и N95 на 15 % и 11 % соответственно и снижение амплитуды N35-P50 на 48 % и P50-N95 на 53 %.

Результаты, полученные при проведении ЗВП, указывают, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, осложнённой ишемической невротией зрительного нерва, более выражены нарушения нейрофизиологических механизмов проведения нервных импульсов от различных областей сетчатки до соответствующих им зон коры затылочных долей головного мозга. Об этом свидетельствует удлинение времени латентности P100 на 15 %, при исследовании методом PatternVEP 15',

Таблица 1
Сравнительный анализ показателей полей зрения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и у пациентов с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии и ишемической невротией зрительного нерва

Table 1
Comparative analysis of visual field indicators in patients with discirculatory encephalopathy and in patients with discirculatory encephalopathy associated with ischemic optic neuropathy

Показатель	Пациенты с ДЭ (M ± σ)	Пациенты с сочетанием ДЭ и ишемической невротии зрительного нерва (M ± σ)	Критерий Манна – Уитни, P ₁₋₂
	1-я группа	2-я группа	
Средний порог чувствительности, dB	28,34 ± 1,49	21,19 ± 4,35	p = 0,0001
Средняя потеря светочувствительности, dB	0,11 ± 1,15	4,98 ± 4,27	p = 0,0001

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей ЭРГ у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и у пациентов с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии и ишемической невротии зрительного нерва

Table 2

Comparative analysis of ERG indicators in patients with dyscirculatory encephalopathy and in patients with dyscirculatory encephalopathy associated with ischemic optic neuropathy

Показатель	Пациенты с ДЭ (M ± σ)		Критерий Манна – Уитни, P ₁₋₂
	1-я группа	2-я группа	
Амплитуда а-волны ЭРГ, мкВ	146,37 ± 49,49	113,96 ± 27,78	p = 0,0001
Латентность а-волны ЭРГ, мс	16,51 ± 2,76	21,41 ± 2,88	p = 0,0001
Амплитуда b-волны ЭРГ, мкВ	263,4 ± 96,41	194,71 ± 53,91	p = 0,0006
Осцилляторный индекс, мкВ	27,57 ± 10,45	14,56 ± 5,81	p = 0,0001
Амплитуда N35-P50 паттерн ЭРГ, мкВ	5,91 ± 3,04	3,07 ± 1,26	p = 0,0001
Латентность P50 паттерн ЭРГ, мс	48,6 ± 2,5	56,12 ± 5,57	p = 0,0001
Амплитуда P50-N95 паттерн ЭРГ, мкВ	9,52 ± 3,77	4,46 ± 1,81	p = 0,0001
Латентность N95 паттерн ЭРГ, мс	91,57 ± 8,31	102,2 ± 10,5	p = 0,0001

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей ЗВП у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и у пациентов с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии и ишемической невротии зрительного нерва

Table 3

Comparative analysis of SVP indicators in patients with dyscirculatory encephalopathy and in patients with dyscirculatory encephalopathy associated with ischemic optic neuropathy

Показатель	Пациенты с ДЭ (M ± σ)		Критерий Манна – Уитни, P ₁₋₂
	1-я группа	2-я группа	
Латентность P100, мс (PatternVEP 60')	105,46 ± 7,57	113,87 ± 9,17	p = 0,0001
Амплитуда N75-P100, мкВ (PatternVEP 60')	14,05 ± 4,28	10,08 ± 3,29	p = 0,0001
Латентность P100, мс (PatternVEP 15')	103,31 ± 6,4	119,47 ± 8,69	p = 0,0001
Амплитуда N75-P100, мкВ (PatternVEP 15')	15,08 ± 4,61	12,18 ± 5,79	p = 0,03

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей ЭЭГ у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и у пациентов с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии и ишемической невротии зрительного нерва

Table 4

Comparative analysis of EEG indicators in patients with dyscirculatory encephalopathy and in patients with dyscirculatory encephalopathy associated with ischemic optic neuropathy

Показатель	Пациенты с ДЭ (M ± σ)		Критерий Манна – Уитни, P ₁₋₂
	1-я группа	2-я группа	
Средняя амплитуда альфа-ритма, мкВ	11,66 ± 4,85	8,6 ± 3,59	p = 0,04
Индекс (распространенность) альфа-ритма, %	57,33 ± 9,02	22,05 ± 10,46	p = 0,0001
Средняя амплитуда дельта-ритма, мкВ	0 ± 0	6,47 ± 3,9	p = 0,0001
Индекс дельта-ритма, %	0 ± 0	10,99 ± 5,72	p = 0,0001
Средняя амплитуда тета-ритма, мкВ	1,6 ± 3,37	7,63 ± 3,28	p = 0,0001
Индекс тета-ритма, %	3,4 ± 5,9	17,63 ± 5,87	p = 0,0001

и на 7 % – по методу PatternVEP 60', а также снижение амплитуды N75-P100 на 19 % при исследовании PatternVEP 15', и на 28 % – при исследовании PatternVEP 60'.

Кроме того, было выявлено, что при возникновении ишемической невротии зрительного нерва происходит существенное снижение показателей, характеризующих функциональную активность отделов головного мозга (табл. 4). Так, у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при формировании ишемической

невротии зрительного нерва наблюдалось снижение показателей альфа-ритма: средняя амплитуда была ниже на 26 %, индекс альфа-ритма оказался уменьшен на 61 %. Следует отметить, что при наличии ишемической невротии зрительного нерва у всех пациентов с хронической ишемией мозга регистрировалась патологическая активность в виде дельта-ритма; амплитудные характеристики и индекс распространённости другого медленноволнового тета-ритма была почти на 40 %

выше, чем у пациентов только с дисциркуляторной энцефалопатией.

По данным УЗ-сканирования брахиоцефальных сосудов в группе пациентов только с ДЭ встречался как нестенозирующий атеросклероз, так и стенозирующее поражение сосудов шеи. По локализации атеросклеротические бляшки располагались в бифуркации справа со стенозом в 25–35 %, слева с развитием стеноза в 25–30 % и в левой средней мозговой артерии (ЛВСА) со стенозом в 25–35 %. В 20 % зарегистрировано атеросклеротическое поражение правого каротидного бассейна со стенозом в 25–35 %. У всех пациентов с ДЭ, сочетанной с ишемической невротацией зрительного нерва, выявлены более значимые УЗС-изменения. Так, степень стеноза в ряде случаев достигала 60–70 %, наблюдалось одномоментное поражение сразу нескольких сосудов, чаще (в 72 % случаев) поражалась зона бифуркации общих сонных артерий, где стеноз составлял 25–60 %, в ЛВСА стеноз достигал 45 %, а в правой подключичной артерии стеноз составлял 35–45 %. При этом было выявлено, что чем выше процент стеноза, тем более выраженным оказывалось поражение одноименного глаза.

Оценивая представленные результаты исследования, необходимо указать, что ишемическая невротация зрительного нерва возникает у больных с более тяжёлым течением ДЭ, имеющей выраженные изменения функциональной активности головного мозга и грубое атеросклеротическое поражение сосудов шеи. У этих больных выявлены значимые нарушения межнейрональных взаимодействий. Так, у пациентов с ДЭ, осложнённой ишемической невротацией зрительного нерва, показатели скотопической ЭРГ отражают снижение функциональной активности сразу нескольких слоёв сетчатки: фоторецепторного слоя (а-волна) и слоя клеток Мюллера (b-волна) [13]. Снижение показателя осцилляторного индекса характеризует нарушение функционирования внутренних плексиформного и ядерного слоёв сетчатки. Увеличение временных характеристик P50 и N95 и снижение амплитуд N35-P50 и P50-N95, при регистрации паттерн-ЭРГ, свидетельствуют о нарушении фоторецепторов в макулярной области и слое ганглиозных клеток. Депрессия показателей световой чувствительности сетчатки, выявленная при исследовании поля зрения, также свидетельствует о более выраженном поражении зрительного анализатора у пациентов ДЭ с хронической невротацией зрительного нерва. На это указывает повышение среднего отклонения светочувствительности от нормы.

При анализе ЗВП у пациентов с сочетанием дисциркуляторной энцефалопатии и ишемической невротации зрительного нерва выявлено более глубокое нарушение механизма функционирования нейронов различного уровня и проводящих путей. У этих больных замедлено проведение нервных импульсов от сетчатки по волокнам зрительного нерва до коры затылочных долей. Другой электрофизиологический показатель, зависящий от количества функционирующих ганглиозных клеток сетчатки, а также активности нейронов и их аксонов в подкорковых структурах и зрительной коре – амплитуда N75-P100 [12], также был снижен.

Нарушение функциональной активности головного мозга у пациентов с сочетанием ишемического поражения головного мозга и зрительного анализатора

подтверждается результатами ЭЭГ. Так, показатели альфа-ритма ЭЭГ были снижены – как амплитуда (что может свидетельствовать о наличии когнитивных расстройств и состоянии тревоги), так и индекс распространённости альфа-ритма. Важно, что на ЭЭГ у пациентов этой группы зафиксирована патологическая медленноволновая активность в виде дельта-ритма, а также более выраженная, чем в первой группе, тета-активность.

У пациентов с ишемической невротацией зрительного нерва в сочетании с ДЭ выявлялись депрессия световой чувствительности сетчатки, снижение амплитуды а- и b-волны ЭРГ; угнетение показателей осцилляторного индекса; изменение временных и амплитудных ЗВП-показателей, появления на ЭЭГ медленноволновой активности тета- и дельта-диапазона и падение амплитуды и распространённости альфа-ритма, что указывает на глубокие ишемические нарушения в сетчатке и головном мозге. Результаты, полученные в ходе исследования, согласуются с данными литературы, хотя являются неполными и требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных дисциркуляторной энцефалопатией, осложнённой ишемической невротацией зрительного нерва, имеется сочетанное поражение головного мозга и зрительного анализатора от нейронов сетчатки до корковых зрительных центров, что определяет тяжесть выявленных изменений и требует комплексного мультидисциплинарного подхода к лечению этих больных.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Дашьян В.Г., и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018; 12(3): 5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1
2. Charidimon A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016; 11(1): 6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
3. Захаров В.В., Громова Д.О. Диагностика и лечение хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; (13): 48-54.
4. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012; (3): 40-46.
5. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш., Полякова Т.А., Араблинский А.В. 60 лет концепции дисциркуляторной энцефалопатии – можно ли в старые вехи налить молодое вино? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (6-2): 13-26. doi: 10.17116/jnevro201811806213
6. Триумфов А.В. *Топическая диагностика заболеваний нервной системы*. М.: Медпресс; 1998.
7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancetol Neurol*. 2010; 9(7): 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6
8. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancetol Neurol*. 2013; 12(5): 483-497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7.

9. Маххамова Д.К. Этиопатогенез развития глазного ишемического синдрома. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133(2): 120-124. doi: 10.17116/oftalma20171332120-124

10. Тулзаев В.В., Егоров В.В., Кравченко И.З., Смолякова Г.П. Клинические особенности глазного ишемического синдрома при атеросклеротических поражениях внутренней сонной артерии. *Практическая медицина*. 2018; (5): 173-178.

11. Плюхова А.А., Балацкая Н.В., Будзинская М.В. Изменения органа зрения при системном атеросклерозе. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129(1): 71-74.

12. Загородняя Т.С., Саржевская Л.Э., Безденежная О.А., Безугла Е.А. *Глазной ишемический синдром. Современные принципы диагностики и лечения*. Запорожье; 2012.

13. Шамшинова М.А. *Электроретинография в офтальмологии*. М.: Медика; 2009.

REFERENCES

1. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Boyko EL, Dashyan VG, et al. Healthcare system for patients with stroke in Russia. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for patients with acute cerebrovascular events. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018; 12(3): 5-12. doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1 (In Russ.)

2. Charidimon A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016; 11(1): 6-18. doi: 10.1177/1747493015607485

3. Zakharov VV, Gromova DO. Diagnostics and treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; (13): 48-54. (In Russ.)

4. Levin OS. Discirculatory encephalopathy: anachronism or clinical reality? *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2012; (3): 40-46. (In Russ.)

5. Levin OS, Chimagedova ASH, Polyakova TA, Arablinsky AV. 60 years towards definition of discirculatory (vascular) encephalopathy: can we put new wine into old wineskins? *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(6-2): 13-26. doi: 10.17116/jnevro201811806213 (In Russ.)

6. Triumfov AV. *Localization diagnosis of diseases of the nervous system*. Moscow: Medpress; 1998. (In Russ.)

7. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancelot Neurol*. 2010; 9(7): 689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6

8. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancelot Neurol*. 2013; 12(5): 483-497. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70060-7

9. Makhkamova DK. Etiopathogenesis of ocular ischemic syndrome. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2017; 133(2): 120-124. doi: 10.17116/oftalma20171332120-124 (In Russ.)

10. Tuzlaev VV, Egorov VV, Kravchenko IZ, Smolyakova GP. Clinical features of ocular ischemic syndrome in atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *Practical Medicine*. 2018; (5): 173-178. (In Russ.)

11. Plyukhova AA, Balatskaya NV, Budzinskaya MV. Ocular changes in systemic atherosclerosis. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2013; 129(1): 71-74. (In Russ.)

12. Zagorodnyaya TS, Sarzhevskaya LE, Bezdenezhnaya OA, Bezugla EA. *Ocular ischemic syndrome. Modern principles of diagnosis and treatment*. Zaporozhye; 2012. (In Russ.)

13. Shamshinova MA. *Electroretinography in ophthalmology*. M.: Medika; 2009. (In Russ.)

Сведения об авторах

Юрѳева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Зайка Алѳна Анатольевна – врач-невролог отделения неврологии, Больница ИИЦ СО РАН, e-mail: zaika.aa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4668-8416>

Шпрах Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации, директор, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: irkmapo@irk.ru

Жукова Светлана Ивановна – врач-офтальмолог, кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим отделением, Иркутский филиал НМИЦ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Information about the authors

Tatyana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Alyona A. Zaika – Neurologist of the Neurology Department, Hospital of Irkutsk Scientific Center SB RAS, e-mail: zaika.aa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4668-8416>

Vladimir V. Shprakh – Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honoured Doctor of the Russian Federation, Director, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: irkmapo@irk.ru

Svetlana I. Zhukova – Cand. Sc. (Med.), Head of Diagnostic Department of Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, e-mail: zhukswetlana@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Статья получена: 30.04.2020. Статья принята: 22.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 30.04.2020. Accepted: 22.07.2020. Published: 26.08.2020.

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.10

Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия жизни

Мартынович Н.Н.¹, Глобенко Н.Э.¹, Кузнецова С.Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» (664009, г. Иркутск, ул. Советская, 57, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Мартынович Наталья Николаевна, e-mail: mn-07@bk.ru

Резюме

Серьёзный вклад в структуру заболеваемости, смертности детей вносят наследственные патологии, лидируют среди которых наследственные болезни обмена веществ, характеризующиеся высокой летальностью.

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости, структуру и клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена веществ у детей первого полугодия с подозрением на данную патологию.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ историй болезней (форма № 003/у) и очный осмотр пациентов, направленных на исследование крови методом тандемной масс-спектрометрии, отделений хирургии № 2 для новорождённых и недоношенных детей и патологии новорождённых детей ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 7.0.

Результаты. За 2019 г. методом тандемной масс-спектрометрии обследован 21 ребёнок с подозрением на наследственные болезни обмена веществ. В 100 % случаев отмечался, как минимум, один из основных клинических критериев наследственных болезней обмена веществ: у 67 % детей – гепатомегалия в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов, у 43 % младенцев регистрировался отягощённый наследственный анамнез и метаболический ацидоз, у 33 % выявлено внезапное ухудшение состояния после периода нормального развития, в 24 % случаев – гипогликемия, у 14 % – аномальный запах мочи, тела, в 4,7 % случаев – повышение кетоновых тел в крови или моче. У всех детей выявлено от 3 до 7 дополнительных критериев, являющихся показанием для обследования на наследственные болезни обмена веществ.

Результаты исследования выявили 5 детей с наследственными болезнями обмена веществ, а именно обмена аминокислот. У 90 % из них имелся отягощённый наследственный анамнез, 100 % детей имели сопутствующую патологию – холестатические поражения печени, анемии, открытое овальное окно и другие.

Заключение. Несмотря на то, что диагностика наследственных болезней обмена веществ до возникновения первых клинических проявлений имеет огромную значимость, в настоящее время проблема организации скрининга содержит много нерешённых вопросов.

Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ, наследственная патология, тандемная масс-спектрометрия, дети первого полугодия жизни

Для цитирования: Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э., Кузнецова С.Н. Клинико-лабораторные маркеры наследственных болезней обмена у детей первого полугодия жизни. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 73-78. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.10

Clinical and Laboratory Markers of Hereditary Metabolic Diseases in Children of the First Half of Life

Martynovich N.N.¹, Globenko N.E.¹, Kuznetsova S.N.²

¹ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital (Sovetskaya str. 57, Irkutsk 664009, Russian Federation)

Corresponding author: Natalya N. Martynovich, e-mail: mn-07@bk.ru

Abstract

A significant contribution to the morbidity and mortality of children is due to hereditary pathology, which is manifested by high mortality.

Aim of the research. To study the frequency of occurrence, structure and clinical and laboratory markers of hereditary metabolic diseases in children of the first half of the year with suspicion of this pathology.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories (form No. 003/y) and a face-to-face examination of patients directed to blood tests by tandem mass spectrometry, from Surgery Unit No. 2 for Newborns and Premature

Babies and from the Unit of Pathology of Newborns, (Ivano-Matryoninskaya City Children's Clinical Hospital, Irkutsk). Results. In 2019, 21 children with suspected hereditary metabolic diseases were examined using the tandem mass spectrometry method in the above mentioned departments. All of them had at least one of the main clinical criteria for hereditary metabolic diseases: 67 % had hepatomegaly in combination with an increase in the level of liver enzymes, 43 % had a hereditary history and metabolic acidosis, 33 % showed a sudden deterioration after a period of normal development, 24 % had hypoglycemia, and 14 % had an abnormal urine or body odor, in 4.7 % of cases there was an increase in ketone bodies in the blood and (or) urine. All children identified from 3 to 7 additional criteria, which are indications for examination on the hereditary metabolic diseases.

The results of the study revealed 5 children with hereditary metabolic diseases namely amino acid metabolism. 90 % of them had a burdened hereditary history, 100 % had a concomitant pathology – hepatitis and cholestatic lesions of the liver, anemia, an open oval window and others.

Conclusion. *Despite the obvious economic and medical significance of preclinical identification of patients with hereditary metabolic diseases, the screening problem contains many open questions that need to be addressed at all levels of the organization.*

Key words: *hereditary metabolic diseases, hereditary pathology, tandem mass spectrometry, children of the first half of life*

For citation: Martynovich N.N., Globenko N.E., Kuznetsova S.N. Clinical and laboratory markers of hereditary metabolic diseases in children of the first half of life. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(4): 73-78. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.10

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире наследственная патология вносит значимый вклад в структуру заболеваемости, смертности и ограничения социальной адаптации детей. Наследственные болезни (НБ) – это группа заболеваний, которые возникают и развиваются вследствие изменений (различных мутаций) в геноме человека. По характеру мутаций болезни обмена можно разделить на моногенные наследственные, митохондриальные, хромосомные, а также мультифакториальные болезни. Важно понимать разницу между НБ и врождёнными аномалиями, которые возникли вследствие каких-либо воздействий на плод во время беременности, например, инфекции (краснуха, токсоплазмоз) или приём различных лекарственных препаратов. В последнее десятилетие количество зарегистрированных наследственных болезней заметно возросло, причём многие из них впервые проявились не в ранние годы жизни, а значительно позднее [1, 2].

Вклад наследственных и врождённых болезней в структуру младенческой и детской смертности в развитых странах велик. Среди основных причин смерти в возрасте до 1 года доля перинатальных факторов составляет 28 %, врождённые и наследственные болезни составляют 25 %, синдром внезапной смерти ребёнка – 22%, инфекции – 9 %, другие – 6 %. [3]. У детей в возрасте от 1 года до 4 лет ведущее ранговое место занимают несчастные случаи (31 %), лидируют также врождённые и наследственные болезни (23 %), опухоли (16 %), инфекции (11 %), другие причины составляют только 6 % [2].

Для наследственных болезней ВОЗ определила свои исключительные признаки:

- в большинстве случаев прослеживается семейный характер, причём факт выявления НБ только у одного из членов семьи не может исключить наследственного характера этой болезни (de novo мутация, появление рецессивной гомозиготы);
- характеризуется неуклонно прогрессирующим, рецидивирующим, хроническим, длительно не поддающимся лечению, а также инвалидизирующим течением;
- системность заболевания (поражены, обычно, несколько органов и систем);
- наличие отличительных, характерных только для этого заболевания симптомов (потемнение мочи на пелёнках – при алкаптонурии, мышинный запах – при фенилкетонурии и др.).

Ещё несколько лет назад основным методом постановки диагноза НБ был неонатальный скрининг. Но с началом реализации программы по строительству перинатальных центров 3-го уровня активно начала развиваться диагностика наследственной патологии, стали широко внедряться методы медико-генетического консультирования. Появилась возможность создания медико-генетических лабораторий, которые позволили обеспечить раннюю, досимптомную (доклиническую) диагностику широкого ряда НБ. В своём развитии значительно продвинулись и методы диагностики до момента имплантации плодного яйца в стенку матки. В настоящий момент организована многоуровневая система, направленная на предотвращение развития НБ, которая включает в себя медико-генетическое консультирование, прекоцепционную профилактику, пренатальную диагностику, диспансеризацию пациентов и их родственников, скрининг у новорождённых детей ряда наследственных болезней обмена веществ, для которых разработаны методы немедикаментозной и лекарственной терапии. Активное применение этой системы на всех уровнях наблюдения за беременными обеспечило снижение частоты рождения детей с врождёнными пороками развития и наследственными болезнями на 60–70 % [2–4].

Среди наследственных заболеваний значительный удельный вес занимают наследственные болезни обмена веществ (НБО) – субъекты федераций России дают показатели от 1:1000 до 1:1500 новорождённых. Для данной группы заболеваний характерно острое начало, во многих случаях с необратимыми повреждениями нервной системы, а также высокая летальность, особенно в первый год жизни. Зачастую НБО лежат в основе внезапной детской смерти [5, 6].

Наследственные болезни обмена веществ – многочисленный класс наследственных моногенных нарушений, вызванных мутациями в генах, кодирующих ферменты и/или другие белки, участвующие в определённом сложном метаболическом пути.

ВОЗ предлагает в практическом применении классификацию, включающую следующие группы наследственных болезней обмена:

- болезни, возникшие вследствие нарушения обмена аминокислот (фенилкетонурия, гистидинемия, триптофанурия и др.);

- болезни пуринового и пиримидинового обмена (дефицит β -урейдопропионазы, синдром Лёша – Нихена);
- болезни липидного обмена (болезнь Гоше, сфингомиелиноз, болезнь Тея – Сакса, наследственная гиперхолестеринемия);
- болезни нарушения углеводного обмена (галактоземия, фруктозурия, пентозурия, мукополисахаридозы);
- болезни порфиринового и билирубинового обмена (синдром Жильбера, акаталазия, синдром Ротора, порфирии и др.);
- болезни биосинтеза кортикостероидов (адреногенитальный синдром, гипоальдостеронизм и др.);
- болезни эритрона (анемия Фанкони, гемолитические анемии, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и др.);
- болезни обмена металлов (болезнь Вильсона – Коновалова, болезнь Менкеса, семейный периодический паралич и др.);
- болезни транспорта систем почек (болезнь де Тони – Дебре – Фанкони, тубулопатии, витамин D-резистентный рахит и др.) [2, 7].

Отличительной чертой этой группы болезней является наличие высокоспецифичных биохимических маркеров заболеваний, на выявлении которых и базируется в первую очередь их лабораторная диагностика. Однако клинические проявления НБО не всегда специфичны и наличие большого числа гено- и фенотипов является объективной причиной, затрудняющей точную диагностику этих заболеваний. В ряде случаев данные заболевания протекают под маской инфекционных болезней, детского церебрального паралича, эпилепсии [9]. Многие больные, не получив вовремя правильный диагноз и соответствующее лечение, погибают. Особое внимание к этому классу заболеваний связано ещё и с тем, что для многих форм НБО уже созданы протоколы в лечении. К самым многочисленным классам НБО относятся нарушения обмена органических кислот, аминокислот и дефекты митохондриального β -окисления. Данные группы НБ характеризуются высокой частотой встречаемости – 1:2000–1:3000 живых новорождённых. Причём для значительной части этих заболеваний разработаны эффективные методы лечения (например, диета, ферменты, витамины), результаты которого зависят от сроков постановки диагноза и своевременного назначения терапии [8, 9].

Диагностика базируется в первую очередь на комплексной оценке клинических и лабораторных данных. Результаты анализа родословной, изучения анамнеза, клинического обследования ребёнка с определением характера течения заболевания и особенностей клинических проявлений дают основание для выработки алгоритма проведения дифференциальной диагностики и строго определённого лабораторного обследования у генетика. В случае, если врач заподозрил у ребёнка НБО, ещё около десяти лет назад диагностика для подтверждения болезни являлась сложным, трудоёмким процессом, включающим целый ряд дорогостоящих исследований, результаты которых приходилось ждать по несколько недель, они были неспецифичны и после получения положительных тестов требовалась дополнительная диагностика для уточнения вида НБО. С 2011 г. для скрининга НБО стали применять метод тандемной масс-спектрометрии (ТМС), а с 2013 г. данный метод на-

чал активно использоваться для массового скрининга в г. Москве, а в последующие годы и в регионах.

Масс-спектрометрия (МС) представляет собой аналитический метод, который позволяет определять структуру, концентрацию или молекулярную массу молекул и их частиц после трансформации в ионы. Данный метод применяется для исследования соединений, которые имеют похожие ионы или молекулы, например, аминокислоты или ацилкарнитины, причём в одном анализе за небольшой промежуток времени (2–3 минуты) можно оценить несколько групп химических элементов. Всё это обеспечивает массовость и большую пропускную способность. Ещё один плюс этого способа диагностики – низкая стоимость одномоментного исследования в большой класс заболеваний, по сравнению с другими физико-химическими методами. Способ МС активно используется для массового и селективного скрининга таких групп НБО, как аминокислотопатии, ацидурии, нарушения митохондриального β -окисления. Основываясь на методе МС также разработаны способы диагностики болезней пуринового и пиримидинового обмена, дефектов лизосомальных ферментов и многих других заболеваний [1, 10].

Не вызывает сомнения тот факт, что метод ТМС – наиболее приемлемый способ массовой диагностики. ТМС позволяет быстро проанализировать в незначительном объёме биологического материала большое количество соединений, маркирующих разные классы НБО. Возможности ТМС значительно повышают эффективность, а также спектр диагностируемых при качественных тестах с мочой заболеваний. Однако в большинстве случаев при положительных результатах необходимо дополнительное прицельное обследование пациента на выявленную патологию.

В настоящее время обследование на ТМС доступно всем детям Российской Федерации до 18 лет, имеющим показания к скринингу на НБО. В соответствии с протоколом организации обследования (рекомендации ВОЗ) выделяют основные и дополнительные клинические критерии.

Основные клинические критерии, необходимые для постановки диагноза, включают:

1. Внезапное ухудшение клинического состояния ребёнка после периода нормального развития (сутки, недели, месяцы), а именно:

- острую метаболическую энцефалопатию;
- нарушения сознания (сопор, летаргия, кома);
- судороги, резистентные к антиэпилептической терапии.

2. Гепатомегалию (гепатоспленомегалию) в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) более чем в 1,5 раза от нормы.

3. Аномальный (специфический) запах мочи, тела, ушной серы.

4. Нарушения роста волос, алопецию.
5. Метаболический ацидоз.
6. Гипогликемию.

7. Повышение кетоновых тел в крови и (или) моче.
8. Множественные переломы.

9. Детскую смертность в семье от заболеваний со сходными симптомами.

Существует блок дополнительных критериев:

- A. Неврологические симптомы:
 - задержка психомоторного развития;

- утрата приобретённых навыков;
- мышечная гипотония/гипертония;
- кардиомиопатия;
- метаболический алкалоз;
- снижение зрения;
- снижение слуха;
- умственная отсталость;

В. Экстраневральные симптомы:

- задержка физического развития;
- срыгивания, рвоты;
- желтуха неясного генеза.

При наличии у ребёнка одного или более основных критериев или трёх и более дополнительных критериев необходимо провести обследование методом ТМС на НБО [1, 5].

Для исследования необходимо провести забор крови. Преаналитический этап прост, но в то же время играет важную роль в получении достоверных результатов: на фильтр, используемый для проведения неонатального скрининга, необходимо нанести несколько капель капиллярной или венозной крови, при этом важно, чтобы область нанесения была равномерно пропитана кровью насквозь. Далее фильтр нужно просушить 1–2 часа при комнатной температуре. Затем вместе с направлением на исследование фильтр нужно отправить в лабораторию. Если нет возможности отправить образцы в день забора, можно хранить фильтры при комнатной температуре до 3 дней, в холодильнике при температуре +4 °С – до 10 дней. Важно учитывать, что на результаты анализа может повлиять проводимая на момент исследования терапия (например, приём ферментов, инфузионная терапия, в том числе препаратами, содержащими аминокислоты), а также загрязнения кожи пациента (кремами, присыпками, мазями). Поэтому важно тщательно обработать кожу ребёнка перед взятием анализа и указать в направлении, какую терапию он получает [1].

Активное использование современных репродуктивных технологий, рост недиагностированной хронической соматической патологии беременных, широкое использование медикаментозной терапии с целью сохранения беременности, а также накопление «генетического груза» в популяции, как среди женщин, так и мужчин, привело в последние десятилетия к рождению детей с относительно курабельной или некурабельной патологией. А учитывая полиморфизм симптомов НБ, прогрессирующее ухудшение состояние младенцев с возможным летальным исходом, даже на фоне проводимой интенсивной терапии, делает проблему ранней диагностики этой группы заболеваний крайне актуальной.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение частоты встречаемости, структуры и наиболее распространённых клиничко-лабораторных маркеров НБО у детей первого полугодия жизни, с подозрением на данную патологию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ учётных форм № 003/у пациентов, направленных на ТМС и очный осмотр, госпитализированных в отделение хирургии № 2 для новорождённых и недоношенных детей и отделение патологии новорождённых детей ОГАУЗ «Городская

Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница» г. Иркутска, за период с января по декабрь 2019 г.

Составленная для анализа карта включала следующие данные: фамилия, имя, отчество ребёнка; дата рождения; возраст; масса при рождении; рост при рождении; пол; гестационный возраст; наличие сопутствующей патологии; а также все основные и дополнительные критерии, являющиеся показанием к обследованию на НБО.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 7.0. Малая выборка наблюдения, а также отсутствие группы сравнения за период проводимого исследования, не позволили рассчитать наблюдаемую частоту признака с помощью критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 2019 г. в отделениях Патологии новорождённых и хирургии новорождённых ОГАУЗ ГИМДКБ на НБО методом tandemной масс-спектрометрии был обследован 21 ребёнок. Средний возраст исследуемых – 24 ± 16 дня, соотношение девочек и мальчиков – 1:1,3. Все дети были консультированы генетиком, по рекомендациям которого была проведена ТМС. У 100 % ($p \geq 0,05$) обследуемых был, как минимум, один из основных клинических критериев болезней обмена. Так, у 67 % детей выявлена гепатомегалия в сочетании с повышением уровня печёночных ферментов (АлАТ, АсАТ) больше, чем в 1,5 раза от нормы, по 43 % приходилось наотяжённый наследственный анамнез (случаи детской смертности в семье или выкидыши в анамнезе) и метаболический ацидоз, в 24 % – гипогликемия, у 14 % – аномальный запах мочи, тела, ушной серы, в 4,7 % случаев – повышение кетоновых тел в крови и (или) моче. У каждого третьего ребёнка регистрировалось внезапное ухудшение клинического состояния после периода нормального развития. Следует отметить, что у всех детей выявлено от 3 до 7 дополнительных критериев, являющихся показанием для обследования на НБО (наиболее часто встречающиеся: гипотония – 90 %, желтуха – 71,5 %, синдром срыгивания и рвоты – 67 %). Однако снижение зрения и слуха, а также кардиомиопатия не отмечены ни у одного из обследуемых детей.

В результате полного обследования у 5 (24 %) детей выявлены НБО, а именно нарушения обмена аминокислот (лейцина/изолейцина, глутамин, тирозина, валина и гистидина). Соотношение девочек и мальчиков в этой группе составило 3:2. Трое детей родились в срок (38–39 нед.), двое – на 33–35-й неделе. Возраст выявления данной патологии колеблется от 14 суток жизни до 4 месяцев. В 40 % случаев в семьях младенцев регистрировалась ранняя неонатальная смертность (в 1–2-е сутки жизни), ещё в 40 % – неоднократные выкидыши в анамнезе, и только у 10 % детей наследственный анамнез оказался без особенностей. В направительных диагнозах детей, у которых выявлены НБО, преобладали желтуха неясного генеза (40 %), поражение ЦНС (20 %) и врождённые пороки развития ЖКТ (у 20 %). Ни в одном из изученных нами случаев до поступления в МАУЗ ГИМДКБ нарушения обмена веществ не заподозрены. У 100 % младенцев регистрировалась плохая прибавка в весе, отказ от груди, задержка в физическом и нервно-психическом развитии, мышечная гипотония, частые срыгивания. Важно отметить, что все дети с НБО имели сопутствующую патологию.

Так, в 80 % случаев диагностирована анемия разной степени тяжести, в 60 % – гепатиты и холестатические поражения печени, открытое овальное окно, гипоксически-метаболическое поражение ЦНС и пневмония у 40 %, у 20 % детей выявлен гастроэзофагеальный рефлюкс, постоянно-возвратная предсердная очаговая тахикардия и атрезия билиарного тракта. Все дети были госпитализированы в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии, 80 % из них потребовалась терапия в условиях интенсивной терапии от 2 до 8 суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования мы пришли к следующим выводам:

- из всех обследуемых детей диагноз болезни обмена был подтверждён у 5 из 24, что говорит о высокой частоте встречаемости данной патологии;
- наиболее распространёнными НБО являются нарушения обмена аминокислот;
- у всех детей с подтверждённым диагнозом отмечен, как минимум, один из основных критериев и несколько дополнительных;
- все дети с НБО поступали в отделения с иными диагнозами в тяжёлом соматическом состоянии.

Многие новорождённые и дети первого полугодия жизни, госпитализированные в отделения патологии новорождённых, зачастую в крайне тяжёлом состоянии из-за ухудшения по неврологическому статусу, в итоге погибают, не успев пройти ТМС, из-за сложности организации обследования на НБО по разным причинам. Это обусловлено, во-первых, малой настороженностью врачей-педиатров: значимая часть детей, имеющая, чаще всего, несколько малых клинических критериев, не обследуется совсем, особенно в условиях поликлиники. Ранняя выписка из родильных домов и перинатальных центров не позволяет как неонатологам, так и участковым педиатрам своевременно обратить внимание на клинические маркеры НБО. Это должно определять включение в образовательный процесс додипломного и постдипломного образования вопросов редких (орфанных) болезней, в том числе и генетически обусловленных заболеваний [8]. Редкое направление на ТМС связано также с небольшим числом клинических рекомендаций и имеющейся адаптированной медицинской литературы по НБО на русском языке. Во-вторых, во многих регионах РФ отсутствует лабораторная диагностика; научные лаборатории не всегда выполняют тесты экстренно, а также не все из них дают заключения по проведённому исследованию. Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что во всех региональных центрах для более эффективной и быстрой диагностики требуется дополнительное оснащение лабораторий неонатального скрининга перинатальных центров оборудованием ТМС.

Без сомнения, чёткий алгоритм и правильная интерпретация лабораторных и клинических данных будут являться залогом успеха в диагностике наследственных заболеваний обмена веществ. Но важно понимать, что огромное значение в вопросах снижения реализации генетической патологии, в том числе НБ, должно отводиться мерам профилактики.

Сейчас главными методами профилактики НБ являются медико-генетическое консультирование, преко-

нцепционная профилактика, пренатальная лабораторная диагностика, в том числе и массовая диагностика у новорождённых наследственных болезней обмена, поддающихся диетической и лекарственной коррекции, диспансеризация пациентов и их родственников. Важно отметить, что каждое из направлений имеет большое значение и дополняет другой метод, поэтому важно использовать все доступные способы для достижения эффективной профилактики наследственных болезней.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байдакова Г.В., Иванова Т.А., Захарова Е.Ю., Кокорина О.С. Роль тандемной масс-спектрометрии в диагностике наследственных болезней обмена веществ. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018; 5(3): 96-105. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105
2. Краснов М.В., Кириллов А.Г., Краснов В.М., Саваскина Е.Н., Аbruкова А.В. Наследственные болезни у детей. *Практическая медицина*. 2009; (7): 22-30.
3. Гинтер Е.К. *Медицинская генетика: учебник*. М.: Медицина; 2003.
4. Айламазян Э.К., Баранов В.С. (ред.). *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней*. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
5. Николаева Е.А., Мамедов И.С., Золкина И.В. Современные технологии диагностики наследственных болезней обмена аминокислот. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 56(4): 20-30.
6. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л.Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14(1): 95-107. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267
7. Вахарловский В.Г., Романенко О.П., Горбунова В.Н. *Генетика в практике педиатра. Руководство для врачей*. СПб.: Феникс; 2009.
8. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемщикова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей-педиатров по учебной дисциплине по выбору «Орфанные заболевания». *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; (1): 85-87. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87
9. Green A, Pollitt RJ. Population newborn screening for inherited metabolic disease: current UK perspectives. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 22(4): 572-579. doi: 10.1023/a:1005572710844
10. Janzen N, Terhardt M, Sander S, Demirkol M, Gökçay G, Peter M, et al. Towards newborn screening for ornithine transcarbamylase deficiency: fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2014; 430: 28-32. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.020

REFERENCES

1. Baydakova GV, Ivanova TA, Zakharova EYu, Kokorina OS. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of inherited metabolic diseases. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018; 5(3): 96-105. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-96-105 (In Russ.)
2. Krasnov MV, Kirillov AG, Krasnov VM, Savaskina EN, Abru-kova AV. Hereditary diseases in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2009; (7): 22-30. (In Russ.)
3. Ginter EK. *Medical genetics: a textbook*. Moscow: Meditsina; 2003. (In Russ.)
4. Aylamazyan EK, Baranov VS (eds). *Prenatal diagnostics of hereditary and congenital diseases*. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (In Russ.)
5. Nikolaeva EA, Mamedov IS, Zolкина IV. Current technologies for the diagnosis of inherited amino acid metabolic diseases.

Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2011; 56(4): 20-30. (In Russ.)

6. Litvitskii PF, Maltseva LD. Protein, amino acids and nucleic acids metabolism disorders. *Current Pediatrics*. 2015; 14(1): 95-107. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1267 (In Russ.)

7. Vakharlovsky VG, Romanenko OP, Gorbunova VN. *Genetics in the practice of a pediatrician. Guide for doctors*. Saint-Petersburg: Fenix; 2009. (In Russ.)

8. Martynovich NN, Barzunova TV, Semschikova YP. Experience of practical training of future pediatricians in academic

discipline of choice "Orfan diseases". *Pacific Medical Journal*. 2020; (1): 85-87. doi: 10.34215/1609-1175-2020-1-85-87 (In Russ.)

9. Green A, Pollitt RJ. Population newborn screening for inherited metabolic disease: current UK perspectives. *J Inherit Metab Dis*. 2015; 22(4): 572-579. doi: 10.1023/a:1005572710844

10. Janzen N, Terhardt M, Sander S, Demirkol M, Gökçay G, Peter M, et al. Towards newborn screening for ornithine transcarbamylase deficiency: fast non-chromatographic orotic acid quantification from dried blood spots by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2014; 430: 28-32. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.020

Сведения об авторах

Мартынович Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mn-07@bk.ru

Глобенко Наталья Эдуардовна – врач-стажёр кафедры педиатрии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: gl_n95@mail.ru

Кузнецова Светлана Николаевна – заведующая отделением патологии новорождённых и недоношенных детей, ОГАУЗ «Городская Ивано-Матрёнинская детская клиническая больница», e-mail: svetsvetl@mail.ru

Information about the authors

Natalya N. Martynovich – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Irkutsk State Medical University, e-mail: mn-07@bk.ru

Natalya E. Globenko – Clinical Resident, Irkutsk State Medical University, e-mail: gl_n95@mail.ru

Svetlana N. Kuznetsova – Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Children, Ivano-Matreninskaya City Children's Clinical Hospital, e-mail: svetsvetl@mail.ru

Статья получена: 12.06.2020. Статья принята: 10.08.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 12.06.2020. Accepted: 10.08.2020. Published: 26.08.2020.

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.11

Психопатологические аспекты соматизации в трудах кафедры психиатрии ИГМИ первой половины XX века – от истоков психосоматического направления к современности

Собенников В.С., Винокуров Е.В., Собенникова В.В.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск,
ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Винокуров Евгений Вячеславович, e-mail: evgenijvinokurov@gmail.com

Резюме

В статье обсуждаются современные проблемы дименсиональной диагностики соматоформных расстройств, включающие нечёткость критериев и отсутствие опоры на патогенетические различия при выделении отдельных классификационных рубрик. С этим связана непрекращающаяся дискуссия о необходимости пересмотра границ и «перераспределения» части соматоформных расстройств по разным категориям в соответствии с их психопатологическим родством. Как перспективное изменение в диагностических критериях классификации DSM-V выделяется перенос акцентов на психологические и поведенческие характеристики, что оценивается как актуализация методологии классической дескриптивной диагностики. В качестве подтверждения значимости этого приводится анализ психопатологического исследования иркутских психиатров первой половины XX века, посвящённого бреду одержимости. В 1935 г. заведующим кафедрой психиатрии Иркутского медицинского института В.С. Дерябиным и его учеником И.С. Сумбаевым была опубликована научная работа «Бред одержимости и соматические ощущения». В ней авторы обосновывают интимную взаимосвязь традиционно понимаемых чувственных истерических и идеаторных ипохондрических механизмов в формировании целостной клинической картины соматоформных нарушений. Применение дескриптивной диагностики за много десятилетий до внедрения МКБ-10 доказывает патогенетическое единство истерических (сенсорных) и ипохондрических (идеаторных) образований в рамках психосоматического регистра нарушений и правомерность объединения феноменологически различающихся состояний в круг соматоформных расстройств.

Ключевые слова: соматоформные расстройства, история психиатрии, дескриптивный подход

Для цитирования: Собенников В.С., Винокуров Е.В., Собенникова В.В. Психопатологические аспекты соматизации в трудах кафедры психиатрии ИГМИ первой половины XX века – от истоков психосоматического направления к современности. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 79-83. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.11

Psychopathological Aspects of Somatization in the Works of the Department of Psychiatry of Irkutsk State Medical Institute in the First Half of the 20th Century – from the Origins of the Psychosomatic Medicine to the Present

Sobennikov V.S., Vinokurov E.V., Sobennikova V.V.

Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Evgeny V. Vinokurov, e-mail: evgenijvinokurov@gmail.com

Abstract

The article discusses modern problems of dimensional diagnosis of somatoform disorders including the vagueness of the criteria and the lack of reliance on pathogenetic differences in the selection of separate classification categories. An ongoing discussion on the necessity of revision of the boundaries and of "redistribution" of some somatoform disorders into different categories in accordance with their psychopathological relationship is associated with these problems. As a promising change in the diagnostic criteria of the DSM-V classification, the emphasis is shifted to psychological and behavioral characteristics, which is assessed as an actualization of the classical descriptive diagnostics methodology. As a confirmation of the significance of this, an analysis of the psychopathological study of Irkutsk psychiatrists of the first half of the 20th century, devoted to the delusion of obsession, is given. In 1935, the head of the Department of Psychiatry at the Irkutsk Medical Institute V.S. Deryabin and his student I.S. Sumbaev published a scientific work "Delirium of obsession and somatic sensations". The authors substantiate the intimate relationship of traditionally understood sensual hysterical and ideatorial hypochondriacal mechanisms in the formation of an integral clinical picture of somatoform disorders. The use of descriptive diagnostics many decades before the introduction of ICD-10 proves

the pathogenetic unity of hysterical (sensory) and hypochondriacal (ideatorial) formations within the psychosomatic register of disorders and the legitimacy of combining phenomenologically different states into a circle of somatoform disorders.

Key words: *somatoform disorders, history of psychiatry, descriptive approach*

For citation: Sobennikov V.S., Vinokurov E.V., Sobennikova V.V. Psychopathological Aspects of Somatization in the Works of the Department of Psychiatry of Irkutsk State Medical Institute in the First Half of the 20th Century – from the Origins of the Psychosomatic Medicine to the Present. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 79-83. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.11

Психосоматические расстройства объединяют органические либо функциональные соматические нарушения, в возникновении и развитии которых существенную роль играют психосоциальные факторы. Стержнем психосоматической проблемы являются механизмы взаимодействия психических и соматических расстройств в развитии патологии при стремлении преодолеть дуалистический взгляд на психику и соматическую [1]. Наиболее показателен в этой связи феномен соматизации психопатологических расстройств и, в частности, категория соматоформных расстройств, которые в научном плане разрабатываются в русле психопатологической методологии и вызывают ожесточённые теоретические споры на протяжении уже более 30 лет.

В классификации DSM-V соматоформные расстройства (CP) по большей части объединены категорией «расстройства с соматическими симптомами» (в МКБ-11 – «расстройства с телесным дистрессом»). Стержневым признаком CP является наличие необъяснимых, исходя из современных методов исследования, соматических симптомов (medically unexplained physical symptoms, MUS) [2]. Диагностика осуществляется на основании констатации соматического дистресса и учёта количества и локализации подобных симптомов (дименсиональная оценка) с указанием отсутствия их органической обусловленности. Круг соматоформных расстройств включает два психопатологических деривата – соматизацию и ипохондрию, – которые при наличии перекрывающейся симптоматики различаются фокусом на расстройствах восприятия в первом случае и когнитивных нарушениях во втором. Соматизация определяется как объективно не подтверждаемые соматические симптомы, при ипохондрии доминируют идеаторные феномены и необоснованные опасения заболевания [3, 4].

Данная классификационная рубрика с момента её появления вызывает непрекращающиеся дискуссии. Сформировалось мнение о том, что выделение соматоформных расстройств базируется на неопределённых описательных критериях, не имеет теоретического обоснования, а сами эти расстройства по сути своей гетерогенны [5]. Для подтверждения приводятся данные о высокой коморбидности соматоформных расстройств, достигающей 50 %. Чаще всего отмечается ассоциация с депрессией [6], тревожными расстройствами, посттравматическим стрессовым расстройством, аддиктивной и личностной патологией [7].

В историческом плане появление данной рубрики было связано с объединением истерического и ипохондрического неврозов, представлявших различные психопатологические сущности на протяжении всего периода становления научной психиатрии. Такое объединение двух форм, имеющих различные, согласно теоретическим представлениям, психопатологические механизмы, базируется на феноменологическом сходстве в виде доминирования псевдосоматических симптомов.

Соматизация опосредована механизмами, традиционно соотносимыми с истерическими (преобладание диссоциативных расстройств чувствительности и восприятия), а ипохондрия – когнитивными нарушениями (неправильная интерпретация телесных стимулов, ригидные тревожные установки наличия заболевания). В этой связи высказываются даже предложения о «перераспределении» части соматоформных расстройств по иным категориям в соответствии с их психопатологическим родством. Например, предлагается включить ипохондрию в круг тревожных расстройств, в том числе обсессивно-компульсивного, а соматизированное расстройство – рассматривать в рубрике личностных нарушений кластера В [8]. Представляется, однако, что подобная дифференциация не вполне соответствует психосоматическому регистру нарушений, для которого характерны неразрывная связь сенсорных, аффективных и идеаторных феноменов и доминирование личностного компонента в телесном самовосприятии. В этой связи современная модель этиопатогенеза соматоформных расстройств предполагает мультимодальное значение факторов психосоциального, социокультурального, биологического порядка, а также особенностей взаимодействия пациента с комплексом медицинской помощи. Все эти факторы в свою очередь определяют нейробиологические изменения и дифференцированно выступают в роли предрасполагающих, триггерных либо поддерживающих стимулов [9].

В новой редакции DSM-V секция CP получила новое определение – «расстройства с соматическими симптомами и относящиеся к ним нарушения» (somatic symptom disorder, SSD). В МКБ-11 введена диагностическая рубрика «расстройство с телесным дистрессом» (bodily distress disorder), которая по сути объединила в один регистр все соматоформные расстройства и неврастению в классификации МКБ-10. Изменились и диагностические подходы с переносом акцентов на психологические и поведенческие характеристики. Помимо выделения одного или более соматических симптомов, определяющих соматический дистресс, необходима констатация «чрезмерного внимания» или «необоснованных и постоянных мыслей», «постоянной выраженной тревоги» и «посвящения чрезмерного количества времени и энергии» относительно соматических симптомов и вообще здоровья. Тем самым, в диагностике вновь актуализируется личностный контент. Формирующиеся диагностические и классификационные подходы на основе биопсихосоциальной парадигмы по сути стремятся к традиционной дескриптивной оценке с дифференцированным психопатологическим анализом вовлечённости личности в формирование сенсорных, идеаторных и аффективных проявлений целостной клинической картины расстройств. Такой подход позволяет решить многие проблемы предшествующей дименсиональной диагностики соматоформных расстройств, когда за постановкой диагноза не всегда следует возможность патогенетического обоснования терапии.

Между тем примеры классического психопатологического анализа можно найти в истории развития психосоматического направления в Восточно-Сибирском регионе, что лишней раз подчёркивает, что всё новое – это чаще забытое старое. Психосоматическое направление находит отражение в научных трудах кафедры психиатрии медицинского факультета Иркутского государственного университета со дня её организации в 1927 году. Возглавил кафедру видный советский физиолог и врач-психиатр, ученик И.П. Павлова профессор Викторин Сергеевич Дерябин. Уже в публичной вступительной лекции при избрании на должность заведующего кафедрой психиатрии лечебно-профилактического факультета ИГУ, которая была опубликована в форме статьи «О закономерностях психических явлений», он декларирует психосоматический детерминизм: «...давно известны факты влияния на психику болезни, усталости, голода и т. п.» [10]. Вся последующая научная деятельность В.С. Дерябина, в том числе и вне иркутского периода работы, была посвящена теоретическому базису психосоматики – психофизиологической проблеме, а обобщающим трудом стала монография «Чувства, влечения и эмоции» [11]. В.С. Дерябин по праву следует считать одним из основоположников научного психосоматического направления в нашей стране.

В 1935 году заведующим кафедрой психиатрии Иркутского медицинского института В.С. Дерябиным и его учеником и последователем в этой должности И.С. Сумбаевым была опубликована научная работа «Бред одержимости и соматические ощущения» [12]. В ней за много лет до выделения рубрики соматоформных расстройств в МКБ-10 авторы обосновывают интимную взаимосвязь традиционно понимаемых чувственных истерических и идеаторных ипохондрических механизмов в формировании целостной клинической картины соматоформных нарушений. В генезе патологического состояния на первый план выдвигается личность больного во взаимодействии с ситуационными, социальными, в том числе культуральными, факторами.

Авторы, отметив распространённость, в современный им период, психозов с бредовыми идеями одержимости, особенно среди сельского населения, и подчёркнув их культуральную обусловленность, представили два клинических наблюдения бреда одержимости змеями. Были установлены условия формирования заболевания у двух жительниц сельской местности – невысокий образовательный уровень, наличие истерических особенностей характера и средовые влияния с примитивной религиозностью и суевериями. Отмечено значение существующего в их среде древнего славянского поверья – если в сновидении пьешь холодную воду – это связано с проникновением внутрь змеи [13]. В начале заболевания подобные сновидения испытывали обе больные. Одна из них, при сельскохозяйственных работах, заснула в поле и увидела сон, что муж пытается напоить её сладкой водой, а после пробуждения, в течение получаса, испытывала состояние обездвиженности – не могла пошевелить ни рукой, ни ногой. Далее, почувствовала, что в животе «как будто шевелились холодные льдинки», появились боли, урчание, покалывание и возникла мысль, что во сне, через рот, к ней во внутренности «заполз уж», с ним и связаны эти ощущения. Окружающие женщины разделили её опасения, завязав рот платками.

По прошествии 4 дней, у больной оформилось представление, что «уж» изнутри её «сосет», перемещается, «подступает к сердцу», вызывает его замирание, либо сердцебиение. Якобы могла прощупать змею через переднюю брюшную стенку. В дальнейшем присутствие в животе змеи предполагала постоянно.

Во втором случае такие ощущения возникли у женщины после пробуждения в саду, в присутствии мужчины, который ранее за ней ухаживал, но которому она отказала, в связи с чем, он затаил обиду. Проснувшись, пациентка решила, что он мог в отместку, запустить ей в рот змею.

Исследователи установили, что восприятие движения змеи во внутреннем пространстве тела больных, связано с висцеральными ощущениями, идущими от кишечника. Обе пациентки отмечали особенности пищи и различные состояния (голод, жажда), которые змея «любит» и успокаивается и «не любит», начинает перемещаться и даже «чирикать». Например, чувство передвижения «ужа» закономерно менялось при голоде, на фоне приема горячей или холодной пищи. При насыщении, если пища не была раздражающей, ощущения исчезали. При фармакологическом усилении перистальтики слабительным, после атропиновой пробы, а также во время сеанса гипноза – ощущения усиливались. Имели значение и дисфункциональные состояния желудочно-кишечного тракта: в одном случае была диагностирована ахилия, в другом – пониженная секреция желудочного сока, – которые также могли вызывать неприятные ощущения (вздутие, урчание, боль). По мнению авторов, они создавали «...физиологическую предпосылку для возникновения иллюзий».

Описывая характер переживаний пациенток, авторы подчёркивают, что начало болезни было связано со сном, а во сне «...висцеральные ощущения у невротических лиц имеют тенденцию усиливаться...», что также способствует возникновению иллюзий. Это подтверждалось и возникновением у одной из больных рвотных движений при гипнотическом сне. Обращало внимание и своеобразное отношение пациенток к мнимому животному – с элементами «уважения», без страха и неприязни. Таким образом, представления больных о своеобразной змеиной инвазии носили чувственный, образный характер, а в отношении к болезненным феноменам обнаруживались элементы «прекрасного равнодушия» и «вторичной выгоды».

В диагностическом плане описанные случаи авторы рассматривают в рамках истерии. В подтверждение приводятся данные о истерической стигматизации – эпизодах кратковременного паралича руки у одной из больных за 2 дня до заболевания, отношение больных к мнимой инвазии, символическая оценка причин болезни как наказания за неблагоприятный поступок – у одной из больных было переживание вины перед отцом («оказалась змеей», совершив неблагоприятный поступок), у другой – перед человеком, ухаживавшим за ней. Авторы приходят к выводу, что «...под влиянием распространённого в народе поверья возникло ложное восприятие... подкреплённое настроением окружающих». Это способствовало фиксации «иллюзорно-бредового отношения к соматическим ощущениям».

Показателен клинико-патогенетический анализ психосоматических феноменов, осуществлённый авторами, целью которого являлось обоснование терапии. Выделив

связь патологических ощущений с функционированием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а восприятие «змеи» рассматривая как иллюзорное искажение физиологических ощущений, авторы указывают на то, что «... причину обмана восприятия нельзя усматривать в ощущениях, идущих от ЖКТ, решающим фактором явилась действующая внушающе ложная идея». При этом «самовнушение сочеталось с внушающим влиянием среды». Делается вывод о том, что «бред одержимости», в представленных случаях «... слагался из ложного представления и ощущений...», получаемых больными. Клинические проявления «точно копировали» народное поверие. Важным клиническим обобщением представляется утверждение о том, что в этой фотографической точности обнаруживается «... характерная для истерии тенденция отливаться под влиянием внушения в стереотипную форму». Примерами таких форм являются классические описания школы Шарко, командная истерия военного времени, кликушество в условиях деревенской тесноты [14]. И далее «... «бред одержимости» змеями, возникающий у легковнушаемых, примитивных, суеверных людей, представляет также типизированное проявление истерии и близко стоит к кликушеству». В подтверждение авторы указывают, что в проявлениях кликушества значимую роль играют различные вегетативные дисфункции – «спазмы глотки, пищевода, отрыжка, икота («девки-икотницы»), рвотные движения, ускорение пульса, дрожь и т. д.». Кликопатогенетические выводы позволяют сформулировать терапевтические рекомендации, не утратившие своего значения (в части обоснования и психотерапии) в настоящее время. Предлагается лечебное воздействие в двух направлениях: «разрушение ложного представления» либо «устранение соматических ощущений». Первое достигалось психотерапией («убеждением фактами»), второе – нормализацией перистальтики, исходя из возможностей того времени (пепсин, соляная кислота). Комплексное лечение привело к полному выздоровлению больных.

В последующем к анализу патогенетического единства психогенного и соматогенного в клинике психозов с идеями одержимости И.С. Сумбаев возвращается в своей докторской диссертации «Влияние фармакологических веществ и гипноза на некоторые психические явления у душевнобольных (клинико-экспериментальное исследование)» (1938). Применяя разработанный им метод «фармако-гипнотического воздействия», включающий сопоставление эффектов фармакологических средств и гипнотического внушения при различных психопатологических состояниях, он вскрывает механизм формирования таких идей. В период, предшествующий появлению соматических симптомов, важное значение имеют травматические переживания, особенности личностного реагирования, включающие впечатлительность и богатое воображение, что способствует их «сновидной переработке», а на этапе персистенции соматических ощущений – их податливость психотерапевтическим воздействиям. Всё это позволяет рассматривать подобные соматические ощущения в качестве результата «иллюзорно-бредовой переработки обычных висцеральных раздражений». Такая оценка подтверждается также их доступностью фармакологическим воздействиям, когда «... усиление, ослабление и временное прекращение этих ощущений строго соответствует характеру и дозе применяемых веществ».

Исходя из современных диагностических представлений, расстройства данного типа могут диагностироваться как ипохондрическое соматоформное расстройство с преобладанием индуцированных культуральной средой сверхценных идей и телесных фантазий у примитивных истероидных личностей с конституциональным проприоцептивным диатезом [15]. Приведённые описания и выдержки из обсуждаемой статьи являются ярким примером значимости традиционного клико-патогенетического анализа, позволяющего вскрыть за фасадом «брета одержимости» формирование психогенного невротического расстройства на основе учёта в неразрывном единстве содержания идеаторных и сенсорных феноменов, преломляющихся сквозь призму примитивной личностной структуры в условиях психосоциальных воздействий. Психопатологическое единство клинических феноменов является главной особенностью психосоматических нарушений, позволяющей в процессе диагностики установить психологическую выводимость и согласованность соматизации с преморбидными личностными особенностями больного, его травматическим опытом, страхами, чаяниями и надеждами и далее обосновать комплекс терапевтических мероприятий. Доминирующая в настоящее время дименсиональная диагностическая методология МКБ-10 существенно лимитирует такие подходы. Новые классификации DSM-V и МКБ-11, соединяя прошлое и настоящее, позволяют надеяться на полноценное возрождение дескриптивной психопатологии в сфере диагностики психосоматических нарушений, продуктивность которой блестяще доказана научными трудами предшествующих поколений психиатров.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jablensky A. The concept of somatoform disorders: a comment on the mind-body problem in psychiatry. In: Ono Y, Janca A, Asai M, Sartorius N. (eds.) *Somatoform disorders: A worldwide perspective. Keio University Symposia for Life Science and Medicine*. Tokyo: Springer; 1999. 3: 3-10. doi: 10.1007/978-4-431-68500-5_1
2. Smith RC, Dwamena FC. Classification and diagnosis of patients with medically unexplained symptoms. *J Gen Intern Med*. 2007; 22(5): 685-691. doi: 10.1007/s11606-006-0067-2
3. Robbins JM, Kirmayer LJ. Transient and persistent hypochondriacal worry in primary care. *Psychol Med*. 1996; 26(3): 575-589. doi:10.1017/s0033291700035650
4. Barsky AJ, Ahern DK, Bailey ED, Saintfort R, Liu EB, Peekna HM. Hypochondriacal patients' appraisal of health and physical risks. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(5): 783-787. doi: 10.1176/appi.ajp.158.5.783
5. Mayou R, Kirmayer LJ, Simon G, Kroenke K, Sharpe M. Somatoform disorders: time for a new approach in DSM-V. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(5): 847-855. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.847
6. Lieb R, Meinlschmidt G, Araya R. Epidemiology of the association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: an update. *Psychosom Med*. 2007; 69(9): 860-863. doi: 10.1097/PSY.0b013e31815b0103
7. García-Campayo J, Ayuso-Mateos JL, Caballero L, Romera I, Aragonés E, Rodríguez-Artalejo F, et al. Relationship of somatic symptoms with depression severity, quality of life, and health resources utilization in patients with major depressive disorder seeking primary health care in Spain. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008; 10(5): 355-362. doi: 10.4088/pcc.v10n0502
8. Noyes R Jr. The relationship of hypochondriasis to anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1999; 21(1): 8-17. doi: 10.1016/s0163-8343(98)00063-2

9. Rief W, Rojas G. Stability of somatoform symptoms – Implications for classification. *Psychosom Med.* 2007; 69(9): 864-869. doi: 10.1097/PSY.0b013e31815b006e

10. Дерябин В.С. О закономерностях психических явлений. *Иркутский медицинский журнал.* 1927; 5(6): 5-14.

11. Забродин О.Н. *Психофизиологическая проблема и проблема аффективности: Викторин Дерябин: Путь к самопониманию.* М.: ЛЕНАНД; 2017.

12. Дерябин В.С., Сумбаев И.С. Бред одержимости и соматические ощущения. *Труды Восточно-Сибирского медицинского института.* 1935; (3): 176-184.

13. Чулков М.Д. *АБеВеГа русских суеверий, идолопоклоннических жертвоприношений, свадебных простонародных обрядов, колдовства, шаманства и проч., сочинённая М.Ч. Ногинск: ООО «Остеон-Фонд»; 2014.*

14. Краинский Н.В. *Порча, кликуши и бесноватые как явления русской народной жизни.* Новгород: Губернская типография; 1900.

15. Смуглевич А.Б. *Лекции по психосоматике.* М.: Медицинское информационное агентство; 2014.

REFERENCES

1. Jablensky A. The concept of somatoform disorders: a comment on the mind-body problem in psychiatry. In: Ono Y, Janca A, Asai M, Sartorius N. (eds.). *Somatoform disorders: A worldwide perspective.* Keio University Symposia for Life Science and Medicine. Tokyo: Springer; 1999. 3: 3-10. doi: 10.1007/978-4-431-68500-5_1

2. Smith RC, Dwamena FC. Classification and diagnosis of patients with medically unexplained symptoms. *J Gen Intern Med.* 2007; 22(5): 685-691. doi: 10.1007/s11606-006-0067-2

3. Robbins JM, Kirmayer LJ. Transient and persistent hypochondriacal worry in primary care. *Psychol Med.* 1996; 26(3): 575-589. doi:10.1017/s0033291700035650

4. Barsky AJ, Ahern DK, Bailey ED, Saintfort R, Liu EB, Peekna HM. Hypochondriacal patients' appraisal of health and physical risks. *Am J Psychiatry.* 2001; 158(5): 783-787. doi: 10.1176/appi.ajp.158.5.783

5. Mayou R, Kirmayer LJ, Simon G, Kroenke K, Sharpe M. Somatoform disorders: time for a new approach in DSM-V. *Am J Psychiatry.* 2005; 162(5): 847-855. doi: 10.1176/appi.ajp.162.5.847

6. Lieb R, Meinlschmidt G, Araya R. Epidemiology of the association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: an update. *Psychosom Med.* 2007; 69(9): 860-863. doi: 10.1097/PSY.0b013e31815b0103

7. García-Campayo J, Ayuso-Mateos JL, Caballero L, Romera I, Aragonés E, Rodríguez-Artalejo F, et al. Relationship of somatic symptoms with depression severity, quality of life, and health resources utilization in patients with major depressive disorder seeking primary health care in Spain. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008; 10(5): 355-362. doi: 10.4088/pcc.v10n0502

8. Noyes R Jr. The relationship of hypochondriasis to anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 1999; 21(1): 8-17. doi: 10.1016/s0163-8343(98)00063-2

9. Rief W, Rojas G. Stability of somatoform symptoms – Implications for classification. *Psychosom Med.* 2007; 69(9): 864-869. doi: 10.1097/PSY.0b013e31815b006e

10. Deryabin VS. On the patterns of mental phenomena. *Irkutskiy meditsinskiy zhurnal.* 1927; 5(6): 5-14. (In Russ.)

11. Zabrodin ON. *Psychophysiological problem and the problem of affectivity: Viktorin Deryabin: Path to self-understanding.* Moscow: Lenand; 2017. (In Russ.)

12. Deryabin VS, Sumbaev IS. Delusions of obsession and somatic sensations. *Trudy Vostochno-Sibirskogo meditsinskogo instituta.* 1935; (3): 176-184. (In Russ.)

13. Chulkov MD. *ABeVeGa of Russian superstitions, idolatrous sacrifices, wedding rites, witchcraft, shamanism, etc.* Noginsk: Osteon Fond LLC; 2014. (In Russ.)

14. Krainskiy NV. *Maleficence, hysterical women, and the demon-possessed as phenomena of Russian life.* Novgorod: Gubernskaya tipografiya; 1900. (In Russ.)

15. Smulevich AB. *Lectures on psychosomatics.* Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014. (In Russ.)

Сведения об авторах

Собенников Василий Самуилович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vsobennikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1062-9155>

Винокуров Евгений Вячеславович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-5369-7652>

Собенникова Вероника Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6581-8757>

Information about the authors

Vasily S. Sobennikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University, e-mail: vsobennikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1062-9155>

Evgeny V. Vinokurov – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5369-7652>

Veronika V. Sobennikova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Psychiatry and Medical Psychology, Irkutsk State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6581-8757>

Статья получена: 14.10.2019. Статья принята: 17.06.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 14.10.2019. Accepted: 17.06.2020. Published: 26.08.2020.

ХИРУРГИЯ SURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.12

Особенности хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза при атипичном расположении околощитовидной железы в передне-верхнем средостении (обзор литературы и клиническое наблюдение)

Ильичева Е.А.^{1,2}, Булгатов Д.А.^{1,2}, Жаркая А.В.^{1,2}, Махутов В.Н.², Григорьев Е.Г.^{1,3}

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия);

² ГБУЗ «Иркутская областного «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия);

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Жаркая Анастасия Валерьевна, e-mail: ava_irk@inbox.ru

Резюме

Паратиреоидэктомия является ведущим методом лечения рефрактерного к медикаментозной терапии вторичного и третичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. Сложности при выполнении данной операции преимущественно связаны с анатомическими особенностями околощитовидных желёз, в частности с вариабельностью их количества и топографической анатомии. Эктопические околощитовидные железы являются одной из самых частых причин персистенции или рецидива вторичного гиперпаратиреоза после хирургического лечения. Одним из распространённых вариантов эктопии является локализация околощитовидной железы в передне-верхнем средостении. В статье рассмотрены особенности хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек терминальной стадии с наличием данной эктопии. Представлен новый способ лечения гиперпаратиреоза при атипичном расположении околощитовидной железы в передне-верхнем средостении. Данный способ характеризуется низкой травматичностью доступа, простотой выполнения без использования специализированного оборудования и инструментария. Предложенный нами способ был использован в лечении пациента с вторичным гиперпаратиреозом вследствие хронической почечной недостаточности в исходе хронического гломерулонефрита. Длительность гемодиализа на момент операции составляла более 17 лет. В представленном клиническом наблюдении эктопия одной из патологически изменённых околощитовидных желёз в передне-верхнее средостение была выявлена на дооперационном этапе. Хирургическое лечение было проведено в объёме тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией фрагмента ткани околощитовидной железы в плечелучевую мышцу. Благодаря представленному способу удаление атипично расположенной околощитовидной железы удалось провести из цервикотомного доступа и выписать пациента в стандартные для данного объёма операции сроки.

Ключевые слова: эктопированная околощитовидная железа, вторичный гиперпаратиреоз, переднее средостение, паратиреоидэктомия

Для цитирования: Ильичева Е.А., Булгатов Д.А., Жаркая А.В., Махутов В.Н., Григорьев Е.Г. Особенности хирургического лечения вторичного гиперпаратиреоза при атипичном расположении околощитовидной железы в передне-верхнем средостении (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 84-89. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.12

Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism at Ectopic Parathyroid Gland in Anterior-Superior Mediastinum (Literature Review and Clinical Case)

Ilyicheva E.A.^{1,2}, Bulgatov D.A.^{1,2}, Zharkaya A.V.^{1,2}, Makhutov V.N.², Grigoryev E.G.³

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation);

² Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation); ³ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author: Anastasia V. Zharkaya, e-mail: ava_irk@inbox.ru

Abstract

Parathyroidectomy is the leading treatment for drug-refractory secondary and tertiary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. Difficulties in performing this surgery are mainly associated with the anatomical features of the parathyroid glands, in particular with the variability of their number and topographic anatomy. Ectopic parathyroid glands are one of the most common causes of persistence or recurrence of secondary hyperparathyroidism after surgery. One of the common variants of ectopia is the localization of the parathyroid gland in the anterior-superior

mediastinum. The article discusses the features of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage chronic kidney disease with this ectopia. A new method of treating hyperparathyroidism in patients with an atypical location of the parathyroid gland in the anterior-superior mediastinum is presented. This method is characterized by low invasiveness of access, ease of implementation without using special equipment and instruments. The proposed method was used in the treatment of a patient with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure as a result of chronic glomerulonephritis. The duration of hemodialysis at the time of the surgery was more than 17 years. In the presented clinical case, ectopia of one of the pathologically altered parathyroid glands in the anterior-superior mediastinum was found at the preoperative stage. As a method of surgical treatment, we carried out total parathyroidectomy with autotransplantation of a fragment of parathyroid tissue into the brachioradialis muscle. Thanks to this method, it was possible to remove the atypically located parathyroid gland from the cervicotomy access and to discharge the patient within the standard terms for a given volume of surgery.

Key words: ectopic parathyroid gland, secondary hyperparathyroidism, anterior mediastinum, parathyroidectomy

For citation: Ilyicheva E.A., Bulgatov D.A., Zharkaya A.V., Makhutov V.N., Grigoryev E.G.. Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism at Ectopic Parathyroid Gland in Anterior-Superior Mediastinum (Literature Review and Clinical Case). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 84-89. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.12

Паратиреоидэктомия является ведущим методом лечения рефрактерного к медикаментозной терапии вторичного и третичного гиперпаратиреоза у пациентов с хронической болезнью почек. Сложности при выполнении данной операции преимущественно связаны с анатомическими особенностями околощитовидных желёз (ОЩЖ), в частности с вариабельностью их количества и топографической анатомии. В эмбриогенезе верхние ОЩЖ спускаются к своему типичному месторасположению из четвёртого жаберного кармана и проходят относительно небольшой путь, в связи с чем атипичные места локализации ограничиваются областью шеи. Путь миграции нижних ОЩЖ, развивающихся вместе с вилочковой железой из третьего жаберного кармана, гораздо более протяжённый. Типичными местами локализации нижних ОЩЖ считают область нижней трети заднедиагональной поверхности щитовидной железы, тиреоидическую связку, нижние полюса долей щитовидной железы. Расположение в других зонах называют эктопией ОЩЖ. Эктопические ОЩЖ являются одной из самых частых причин персистенции или рецидива вторичного гиперпаратиреоза после хирургического лечения [1]. При изучении анатомических вариантов расположения ОЩЖ у пациентов с уремическим гиперпаратиреозом эктопические нижние ОЩЖ выявляли в 7,6 % случаев, преимущественно в рогах вилочковой железы [2].

Одной из особенностей оперативного лечения вторичного гиперпаратиреоза является необходимость идентификации и удаления всех избыточно функционирующих ОЩЖ в связи с тем, что при повторных вмешательствах по поводу персистенции или рецидива заболевания повышается риск развития хирургических осложнений, в частности пареза гортани [3].

Диагностировать эктопированную в средостение ОЩЖ на дооперационном этапе, как правило, удаётся с помощью сцинтиграфии [4]. Т. Hiramitsu et al. показали, что комбинация методов УЗИ, КТ и сцинтиграфии при планировании операции по поводу вторичного гиперпаратиреоза обладает наиболее высокой точностью [5].

Заподозрить атипично расположенную ОЩЖ возможно и при использовании интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона [6], однако он не позволяет уточнить локализацию ОЩЖ.

Для удаления ОЩЖ из передне-верхнего средостения используют различные доступы. Существует мнение, что при расположении эктопированной ОЩЖ выше плечеголовной вены её возможно удалить из шейного доступа, при расположении ниже требуется прибегать к

различным вариантам стернотомии, медиастино- или торакокопии (торакоотомии) [7].

В последние годы к стернотомии прибегают всё реже (как правило, при «глубоком» расположении ОЩЖ), однако случаи выполнения стернотомии при локализации ОЩЖ в передне-верхнем средостении имеют место [8]. Y.J. Wu et al. сообщили об успешном использовании трансорального эндоскопического доступа для проведения тотальной паратиреоидэктомии, в том числе при наличии эктопированной ОЩЖ в верхнее средостение [9]. Встречаются единичные работы об интервенционных вмешательствах при медиастинальных вариантах расположения ОЩЖ [10].

Нами был разработан способ паратиреоидэктомии при локализации ОЩЖ в переднем верхнем средостении из шейного доступа, выполняемый без использования специализированного оборудования и инструментария (патент на изобретение № 2702874). Проводили цервикотомию по Кохеру, затем тупым путём выделяли плечеголовную вену и лопаткой Буяльского отводили её кзади. Атипичную ОЩЖ пальпировали и мобилизовали, после чего слепо захватывали в окончатый зажим Люэра, подтягивали и лигировали питающие её сосуды, после чего ОЩЖ удаляли. Использование лопатки Буяльского решает две задачи: во-первых, позволяет защитить плечеголовную вену и создать безопасный доступ в средостение; во-вторых, за счёт своей конфигурации она создаёт «дно» операционной раны, опору для ОЩЖ при захватывании её в зажим, предотвращая ускользание образования вглубь средостения.

Приводим клинический случай хирургического лечения уремического гиперпаратиреоза у пациента с эктопией ОЩЖ в передне-верхнее средостение с использованием разработанного способа.

Пациент Н., 60 лет. Страдает хронической болезнью почек 5-й стадии в исходе хронического гломерулонефрита. Заместительная почечная терапия проводится с 04.12.2000 г., также проводится консервативная терапия препаратами витамина D. С 2015 г. отмечалась гиперфосфатемия и гиперкальциемия, рекомендована терапия кальцимитетиками, однако лечение не получал в связи с отсутствием препаратов. Направлен для решения вопроса об оперативном лечении в 2017 году.

Данные лабораторных исследований крови: общий кальций 2,67–2,62 ммоль/л, фосфор 2,5–2,69 ммоль/л, альбумин 37 г/л; щелочная фосфатаза 142 ед./л, паратиреоидный гормон (ПТГ) 1126–1579 пг/мл, тиреотропный гормон (ТТГ) 2,51 мкМЕ/мл, витамин 25(ОН)Д 45,49 нг/мл.

Ультразвуковое исследование ОЩЖ показало, что по задней поверхности обеих долей в средней трети лоцируются гипоэхогенные образования: слева 9 × 15 мм, справа 9 × 15 мм. Заключение: Признаки гиперплазии ОЩЖ справа и слева.

Остеоденситометрия: Т-критерий в поясничном отделе позвоночника = -1,8; Т-критерий в шейке бедра = -2,1.

Сцинтиграфия ОЩЖ с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОФЭКТ) показала признаки

увеличения функциональной активности правой, левой и атипично расположенной ОЩЖ (рис. 1).

Рентгенография костей предплечья выявила признаки распространённого остеопороза.

Эхокардиография: дегенеративные изменения аорты, аортального клапана. Дилатация левого предсердия, гипертрофия миокарда левого желудочка минимальной выраженности. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ригидный тип наполнения).

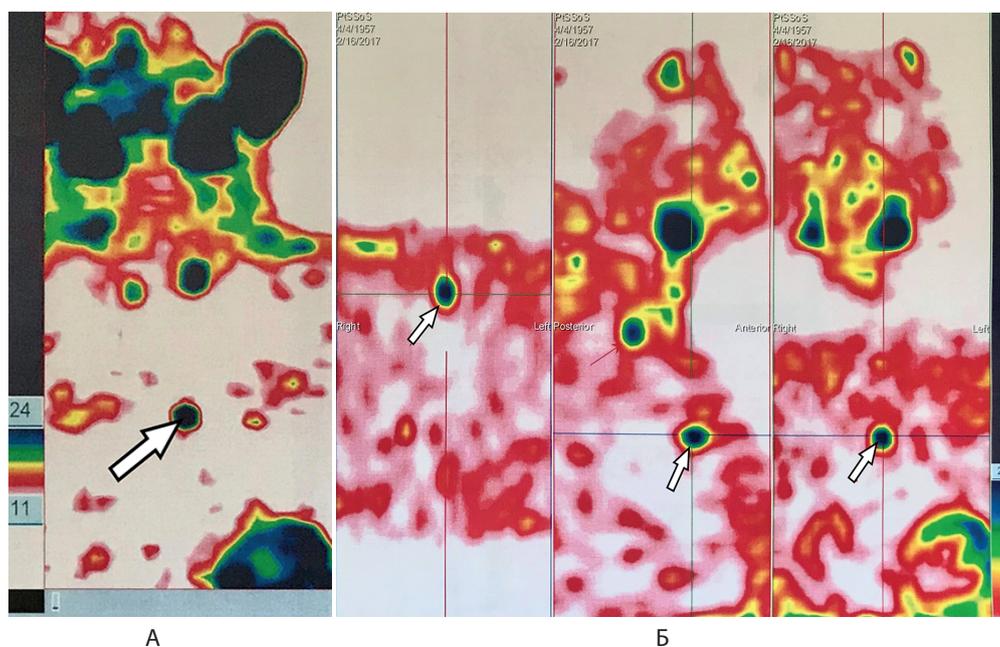


Рис. 1. Пациент Н. Двухфазная сцинтиграфия с ^{99m}Tc-sestamibi. Три очага повышенной активности: А – паратиреоидная фаза; Б – однофотонная эмиссионная компьютерная томография в паратиреоидную фазу, поперечная, саггитальная, фронтальная проекции (стрелкой указан очаг повышенного накопления в передне-верхнем средостении)

Fig. 1. Patient N. ^{99m}Tc-sestamibi double-phase scintigraphy. Three foci of increased activity: А – parathyroid phase; Б – SPECT-imaging in the parathyroid phase, transverse, sagittal, frontal projections (the arrow indicates the focus of increased accumulation in the anterior-superior mediastinum)

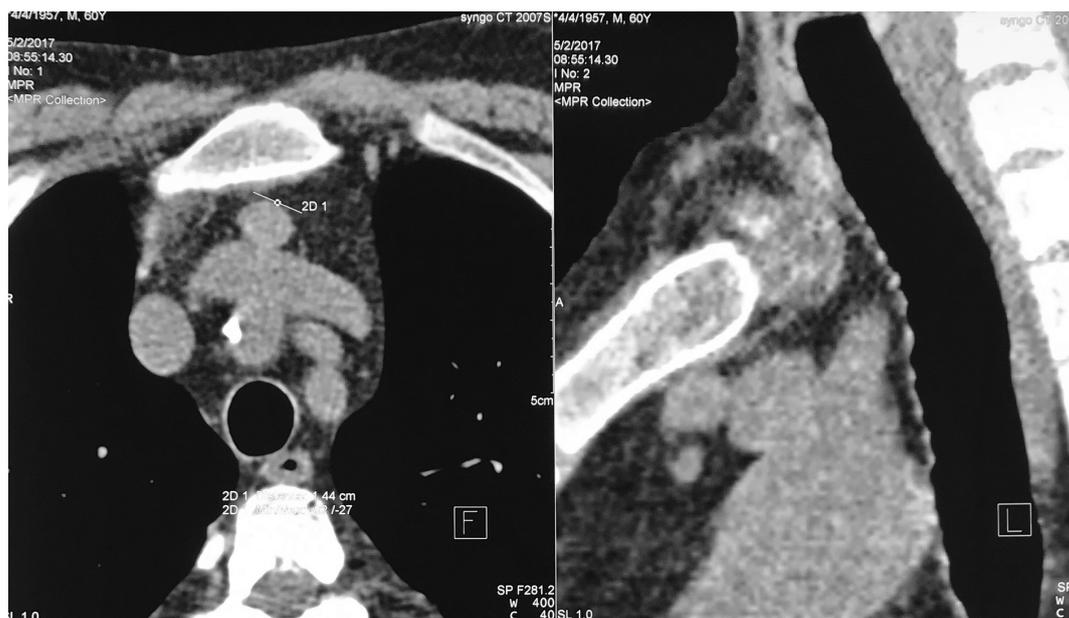


Рис. 2. Пациент Н. Нативная мультиспиральная компьютерная томография шеи и грудной клетки (стрелкой показано образование в передне-верхнем средостении)

Fig. 2. Patient N. CT images of ectopic mediastinal parathyroid adenoma (the arrow indicates the mass in the anterior-superior mediastinum)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный способ позволяет достичь купирования гиперпаратиреоза, расширяет возможности тактики хирургического вмешательства при гиперпаратиреозе с атипичным расположением ОЩЖ в передне-верхнем средостении и при этом обладает низкой травматичностью доступа и простотой выполнения, не требующей специальных хирургических навыков, оборудования и инструментария.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Okada M, Tominaga Y, Yamamoto T, Hiramitsu T, Narumi S, Watarai Y. Location frequency of missed parathyroid glands after parathyroidectomy in patients with persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2016; 40(3): 595-599. doi: 10.1007/s00268-015-3312-1
2. Новокшенов К.Ю., Федотов Ю.Н., Карелина Ю.В., Придвижжина Т.С., Черников Р.А., Слепцов И.В., и др. Хирургическая анатомия околощитовидных желез у больных, оперированных по поводу вторичного гиперпаратиреоза. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2015; 7(3): 23-28.
3. Tominaga Y, Katayama A, Sato T, Matsuoka S, Goto N, Haba T, et al. Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 3): 65-70.
4. Zeng M, Liu W, Zha X, Tang S, Liu J, Yang G, et al. 99mTc-MIBI SPECT/CT imaging had high sensitivity in accurate localization of parathyroids before parathyroidectomy for patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail.* 2019; 41(1): 885-892. doi: 10.1080/0886022X.2019.1662804
5. Hiramitsu T, Tomosugi T, Okada M, Futamura K, Tsujita M, Goto N, et al. Pre-operative localization of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 14634. doi: 10.1038/s41598-019-51265-y.
6. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahão M, das Neves MC, et al. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79(4): 494-499. doi: 10.5935/1808-8694.20130088
7. Boccalatte LA, Gómez NL, Olivera López S, Yanzon A, Abuawad CY, Smith DE, et al. Hiperparatiroidismo ectópico. Detección de la localización mediastinal. *Medicina (B Aires).* 2020; 80(1): 39-47.
8. Sunny SA, Singh A, Adhikary AB. Ectopic parathyroid adenoma: surgical correction and its complication management. *Mymensingh Med J.* 2019; 28(1): 245-249.
9. Wu YJ, Cheng BC, Chiu CH, Huang SC, Li LC, Chung SY, et al. Successful modified transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach for secondary hyperparathyroidism with ectopic mediastinal glands. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019; 29(6): e88-e93. doi: 10.1097/SLE.0000000000000727
10. Meek J, Fletcher S, Kessler M, Komarraju A, Privat C, Meek M. Percutaneous transsternal cryoablation of ectopic parathyroid adenoma in the anterior mediastinum. *J Endocr Soc.* 2017; 1(10): 1287-1292. doi: 10.1210/js.2017-00248.
11. Toktaş O, İliklerden Ü, Yerlikaya B, Kotan Ç, Batur A. Transcervical resection of two parathyroid adenomas located

on the anterior mediastinum. *Turk J Surg.* 2018; 34(3): 247-249. doi: 10.5152/turkjsurg.2017.3270.

12. Ильичева Е.А., Аюшеева А.В., Сеницын В.А., Рожанская Е.В., Соболева Э.В., Бойко Т.Н., и др. Хирургическое лечение рецидивного третичного гиперпаратиреоза, вызванного распространенным паратиреоматозом (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Нефрология и диализ.* 2015; 17(1): 89-99.

REFERENCES

1. Okada M, Tominaga Y, Yamamoto T, Hiramitsu T, Narumi S, Watarai Y. Location frequency of missed parathyroid glands after parathyroidectomy in patients with persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2016; 40(3): 595-599. doi: 10.1007/s00268-015-3312-1
2. Novokshonov KYu, Fedotov YuN, Karelina YuV, Pridvishkina TS, Chernikov RA, Sleptsov IV, et al. Surgical anatomy of the parathyroid glands in patients operated for secondary hyperparathyroidism. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2015; 7(3): 23-28. (In Russ.)
3. Tominaga Y, Katayama A, Sato T, Matsuoka S, Goto N, Haba T, et al. Re-operation is frequently required when parathyroid glands remain after initial parathyroidectomy for advanced secondary hyperparathyroidism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 3): 65-70.
4. Zeng M, Liu W, Zha X, Tang S, Liu J, Yang G, et al. 99mTc-MIBI SPECT/CT imaging had high sensitivity in accurate localization of parathyroids before parathyroidectomy for patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail.* 2019; 41(1): 885-892. doi: 10.1080/0886022X.2019.1662804
5. Hiramitsu T, Tomosugi T, Okada M, Futamura K, Tsujita M, Goto N, et al. Pre-operative localization of the parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 14634. doi: 10.1038/s41598-019-51265-y.
6. Ohe MN, Santos RO, Kunii IS, Carvalho AB, Abrahão M, das Neves MC, et al. Intraoperative PTH cutoff definition to predict successful parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79(4): 494-499. doi: 10.5935/1808-8694.20130088
7. Boccalatte LA, Gómez NL, Olivera López S, Yanzon A, Abuawad CY, Smith DE, et al. Hiperparatiroidismo ectópico. Detección de la localización mediastinal. *Medicina (B Aires).* 2020; 80(1): 39-47.
8. Sunny SA, Singh A, Adhikary AB. Ectopic parathyroid adenoma: surgical correction and its complication management. *Mymensingh Med J.* 2019; 28(1): 245-249.
9. Wu YJ, Cheng BC, Chiu CH, Huang SC, Li LC, Chung SY, et al. Successful modified transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach for secondary hyperparathyroidism with ectopic mediastinal glands. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019; 29(6): e88-e93. doi: 10.1097/SLE.0000000000000727
10. Meek J, Fletcher S, Kessler M, Komarraju A, Privat C, Meek M. Percutaneous transsternal cryoablation of ectopic parathyroid adenoma in the anterior mediastinum. *J Endocr Soc.* 2017; 1(10): 1287-1292. doi: 10.1210/js.2017-00248.
11. Toktaş O, İliklerden Ü, Yerlikaya B, Kotan Ç, Batur A. Transcervical resection of two parathyroid adenomas located on the anterior mediastinum. *Turk J Surg.* 2018; 34(3): 247-249. doi: 10.5152/turkjsurg.2017.3270.
12. Ilyicheva EA, Ayusheeva AV, Sinitsyn VA, Rozhanskaya EV, Soboлева EV, Boyko TN, et al. Surgical treatment of recurrent tertiary hyperparathyroidism caused by widespread parathyroidism (literature review and clinical case). *Nefrologiya i dializ.* 2015; 17(1): 89-99. (In Russ.)

Сведения об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская область» областная клиническая больница», e-mail: lena_isi@mail.ru, http://orcid.org/0000-0002-2081-8665

Булгатов Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Жаркая Анастасия Валерьевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург эндокринологического центра, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: ava_irk@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9337-2369>

Махутов Валерий Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: iokb@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Григорьев Евгений Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: egg@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

Information about the authors

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Dmitry A. Bulgatov – Junior Research Officer at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Anastasia V. Zharkaya – Cand. Sc. (Med.), Junior Research Officer at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Centre of Endocrinology, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: ava_irk@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9337-2369>

Valery N. Makhutov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: iokb@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Evgeniy G. Grigoriev – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: egg@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5082-7028>

Вклад авторов

Ильичева Е.А. – концепция сообщения, сбор и обработка данных, редактирование.

Булгатов Д.А. – сбор и обработка данных.

Жаркая А.В. – сбор и обработка данных, написание текста, подготовка к публикации.

Махутов В.Н. – сбор и обработка данных.

Григорьев Е.Г. – научное консультирование.

Статья получена: 6.07.2020. Статья принята: 20.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 06.07.2020. Accepted: 20.07.2020. Published: 26.08.2020.

Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз

Ильичева Е.А.^{1,2}, Берсенов Г.А.^{1,2}, Жаркая А.В.^{1,2}, Булгатов Д.А.^{1,2}, Махутов В.Н.²

¹ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия); ²ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Берсенов Глеб Александрович, e-mail: glbersenev17@gmail.com

Резюме

Обоснование. Спорадическое множественное поражение околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе встречается от 7 до 33 % случаев. Отсутствие специфических факторов риска, низкая чувствительность методов визуализации, низкая эффективность двусторонней ревизии шеи и интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона говорят о сложности диагностики и лечения данной формы заболевания.

Целью исследования является сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз при первичном и вторичном гиперпаратиреозе. **Методы.** Ретроспективное исследование сплошной выборки из 100 наблюдений хирургического лечения по поводу первичного и вторичного гиперпаратиреоза в торакальном отделении ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», за период с мая 2018 по сентябрь 2019 г. Основной точкой исследования было выявление частоты исходов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз. В рамках исследования были проанализированы возможные предикторы множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе.

Результаты. Множественное поражение при первичном гиперпаратиреозе встречается в 29 % случаев и обуславливает персистенцию заболевания ($p \leq 0,01$). Признаками множественного поражения околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе установлены уровень ионизированного кальция, паратиреоидного гормона ($p \leq 0,05$), уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации ($p \leq 0,01$). Отрицательный результат интраоперационного мониторинга коррелировал с персистенцией первичного гиперпаратиреоза при множественном поражении (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$). Выполнение селективной паратиреоидэктомии связана с персистенцией гиперпаратиреоза при множественном поражении (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$), в то время как выполнение тотальной паратиреоидэктомии связано с ремиссией заболевания (критерий χ^2 , $p \leq 0,05$). Мы не обнаружили статистически значимой связи результатов хирургического лечения от морфологии околощитовидных желёз (критерий χ^2 ; $p > 0,1$).

Заключение. Множественное поражение околощитовидных желёз является основной причиной персистенции первичного гиперпаратиреоза. Данной формы заболевания соответствует более низкое значение уровней кальция, паратиреоидного гормона и функции почек. Факторами персистенции установлены: удаление менее 4 околощитовидных желёз и отрицательный результат интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона. Двухсторонняя ревизия шеи не снижает частоту персистенции заболевания.

Ключевые слова: множественное поражение околощитовидных желёз, первичный гиперпаратиреоз, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидэктомия, персистенция гиперпаратиреоза

Для цитирования: Ильичева Е.А., Берсенов Г.А., Жаркая А.В., Булгатов Д.А., Махутов В.Н. Результаты хирургического лечения гиперпаратиреоза с множественным поражением околощитовидных желёз. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 90-97. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.13

Multiglandular Parathyroid Disease: the Results of Surgical Treatment

Ilyicheva E.A.^{1,2}, Bersenev G.A.¹, Zharkaya A.V.¹, Bulgatov D.A.¹, Makhutov V.N.²

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation);

² Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Gleb A. Bersenev, e-mail: glbersenev17@gmail.com

Abstract

Background. Sporadic multiple gland disease in primary hyperparathyroidism occurs in 7 to 33 % of cases. The absence of specific risk factors, low sensitivity of imaging methods, and low efficiency of bilateral neck exploration and intraoperative monitoring of parathyroid hormone indicate the complexity of the diagnosis and treatment of this disease's form.

Aim of the research. To analyze the results of surgical treatment of multiple lesions of the parathyroid gland in primary and secondary hyperparathyroidism.

Methods. There was retrospective study, which included 100 observations of surgical treatment for primary and secondary hyperparathyroidism in the thoracic department of Irkutsk Regional Clinical Hospital from May 2018 to September 2019. The main point was to identify the frequency of surgical treatment outcomes in patients with multiple parathyroid lesions. As part of the study, potential predictors of multiple gland disease in primary hyperparathyroidism were analyzed.

Results. Multiple gland disease in primary hyperparathyroidism occurs in 29 % of cases and causes persistence of the disease ($p \leq 0,01$). Signs of multiple gland disease in primary hyperparathyroidism include the level of ionized calcium, parathyroid hormone ($p \leq 0,05$), creatinine level and glomerular filtration rate ($p \leq 0,01$). A negative result of intraoperative monitoring correlates with persistence of primary hyperparathyroidism in multiple lesions (χ^2 , $p \leq 0,05$).

Selective parathyroidectomy is associated with persistence of hyperparathyroidism in multiple lesions ($\chi^2, p \leq 0.05$), while total parathyroidectomy is associated with remission of the disease ($\chi^2, p \leq 0.05$). We did not find a statistically significant relationship between the results of surgical treatment for morphology of the parathyroid glands ($\chi^2, p > 0.1$).
Conclusion. Multiple gland disease is the main cause of persistence of primary hyperparathyroidism. This form of the disease corresponds to lower levels of calcium, parathyroid hormone, and kidney function. Persistence factors have been established: removal of less than four parathyroid glands and a negative result of intraoperative monitoring of parathyroid hormone. Bilateral neck exploration does not reduce the incidence of disease persistence.

Key words: sporadic multiple gland disease, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, persistence of hyperparathyroidism

For citation: Ilyicheva E.A., Bersenev G.A., Zharkaya A.V., Bulgatov D.A., Makhutov V.N. Multiglandular Parathyroid Disease: the Results of Surgical Treatment. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 90-97. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.13

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день патология околощитовидных желёз занимает третье место по распространённости среди заболеваний органов эндокринных желёз [1]. По данным Российского регистра пациентов с первичным гиперпаратиреозом, выявляемость этого заболевания в Российской Федерации составляет 1,3 случая на 100 тыс. населения [2]. Согласно данным регистра Российского диализного общества, у 27,7 % пациентов, получающих заместительную почечную терапию, имеется вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) [3].

В 80–90 % случаев причиной спорадического первичного гиперпаратиреоза является аденома единственной околощитовидной железы (ОЩЖ), в 10–15 % – гиперплазия четырёх ОЩЖ, в 5 % – множественные аденомы и менее 1 % – рак ОЩЖ [4]. Частота встречаемости множественных аденом (как аденом, так и гиперплазии) (multiple gland disease, MGD) составляет от 7 до 33 %, а двойных аденом (double gland disease – DGD) – от 2 до 11 % [5].

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, при единственной аденоме ОЩЖ операцией выбора является селективная паратиреоаденомэктомия [6, 7]. Для оценки радикальности проведённого оперативного лечения используется интраоперационный мониторинг интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) с применением критерия Miami, согласно которому уровень иПТГ после удаления аденомы должен снизиться на 50 и более процентов от наибольшего значения ПТГ либо за период наблюдения, либо от уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) до удаления аденомы [8]. Данный метод имеет высокую чувствительность (93,3 %) и специфичность (85,7 %) в оценке радикальности паратиреоидэктомии [9].

Спорадический первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением ОЩЖ остаётся сложной диагностической и лечебной проблемой в эндокринной хирургии. Чувствительность различных методов визуализации составляет 41,8 % для УЗИ, 34,5 % – для сцинтиграфии и 64,3 % – для МСКТ [10]. При аденоме единственной ОЩЖ использование двух методов визуализации повышает точность локализации до 99 % [11]. При двойных и множественных аденомах несоответствие результатов визуальных исследований достигает 38 % [12]. В настоящее время для данной формы первичного гиперпаратиреоза нет клинических рекомендаций и рандомизированных проспективных исследований, оценивающих результаты лечения. Консенсусный доклад Европейского общества эндокринных хирургов рекомендует при данном варианте заболевания придерживаться тактики оперативного лечения – билатеральной ревизии шеи с интраопераци-

онным мониторингом ПТГ [5]. Интраоперационный мониторинг ПТГ в 20–45 % случаев не позволяет обнаружить множественное поражение ОЩЖ и дать объективную оценку радикальности оперативного лечения [13].

В хирургическом лечении вторичного почечного гиперпаратиреоза сохраняется дискуссия в отношении цели и объёма оперативного вмешательства. Нет единого понимания конечной точки лечения данных пациентов: достижение целевых значений ПТГ или послеоперационного гипопаратиреоза со снижением частоты персистенции и рецидива заболевания [14]. Кроме того, отсутствует единое понимание необходимого объёма хирургического вмешательства и критериев оценки результатов лечения [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ структуры патологии с множественным поражением околощитовидных желёз и сравнительный анализ результатов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз при первичном и вторичном гиперпаратиреозе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование сплошной выборки из 100 наблюдений.

В исследование были включены пациенты, независимо от пола и возраста, перенёвшие хирургическое вмешательство по поводу первичного и вторичного (у больных, получающих заместительную почечную терапию) гиперпаратиреоза в торакальном отделении ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», за период с мая 2018 по сентябрь 2019 г.

Персистенцией первичного гиперпаратиреоза считали сохранение в послеоперационном периоде повышенного уровня паратиреоидного гормона в сочетании с гиперкальциемией. Персистенцией вторичного гиперпаратиреоза считали превышение целевого уровня паратиреоидного гормона (600 пг/мл) (KDIGO, 2009). Рецидивом заболевания считали появление признаков заболевания через шесть и более месяцев после операции.

Множественным поражением околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе считали удаление более одной патологически изменённой околощитовидной железы или выявление персистенции (рецидива) после удаления хотя бы одной патологически изменённой околощитовидной железы.

Объектом исследования были медицинские карты пациентов (форма № 003у). Все клинические, лабораторные и инструментальные манипуляции были проведены на базе одного учреждения – в отделении торакальной хирургии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» об-

ластная клиническая больница», которое является клинической базой для научного отдела клинической хирургии ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ).

Проводили стандартное клинко-инструментальное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, общий и прямой билирубин, общий кальций, фосфор, ионизированный кальций, щелочная фосфатаза), коагулограммы (международное нормализованное отношение, активированная частичная тромбопластиновое время, протромбиновый индекс), уровень паратиреоидного гормона, уровень витамина D (кальцидиол). Выполняли электрокардиографию, фиброгастроуденоскопию, ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Анатомические особенности ОЩЖ определяли по данным ультразвукового исследования и сцинтиграфии. При подозрении на множественное поражение ОЩЖ дополнительно проводилась мультиспиральная компьютерная томография шеи с внутривенным контрастированием.

Основной конечной точкой исследования было выявление частоты исходов хирургического лечения пациентов с множественным поражением околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе и при гиперпаратиреозе у пациентов на заместительной почечной терапии. В рамках исследования были проанализированы возможные предикторы множественного поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 for Windows (лицензия № AXAR402G263414FA-V). Когорта пациентов проанализирована и стратифицирована как SGD (single gland disease – первичный гиперпаратиреоз с поражением единственной околощитовидной железы), MDG (multiple gland disease – первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением околощитовидных желёз), SHPT (secondary hyperparathyroidism – вторичный гиперпаратиреоз у пациентов с хронической болезнью почек на заместительной почечной терапии программным гемодиализом). Выполнялся как описательный, так и сравнительный анализ с использованием методов непараметрической статистики. Непрерывные данные представляли в виде медианы с нижним и верхним квартилями (IQR – interquartile range, межквартильный диапазон). Определение статистической значимости различий для непрерывных данных (p) в сравниваемых выборках проведено по критериям Манна – Уитни (U). Определение статистической значимости различий для категориальных данных (p) проведено по критериям Пирсона (χ^2), точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы ИНЦХТ № 063 «Биомедицинские технологии профилактики и лечения органной недостаточности в реконструктивной и восстановительной хирургии», сроки выполнения 2013–2021 гг. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ИНЦХТ, протокол № 9 от 09.11.2012 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст оперированных пациентов – от 27 лет до 81 года (средний возраст – 60 (50–67) лет). Женщин было 83 (83 %). Соотношение женщин и мужчин 5 : 1. В нашей когорте пациентов 44 (44 %) имели первичный гиперпаратиреоз с поражением единственной ОЩЖ, 18 (18 %) – первичный гиперпаратиреоз с множественным поражением околощитовидных желёз и 38 (38 %) – вторичный гиперпаратиреоз на фоне хронической болезни почек с заместительной почечной терапией программным гемодиализом.

Характеристика пациентов с поражением единственной ОЩЖ и множественным поражением ОЩЖ приведены в таблице 1.

Согласно таблице 1, признаками, дискриминирующими единственное и множественное поражение околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе, установлены уровень ионизированного кальция, паратиреоидного гормона и функция почек (уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации). Из 25 пациентов в общей когорте первичного гиперпаратиреоза, у которых интраоперационная картина поражения ОЩЖ не соответствовала данным предоперационных методов визуализации, 13 (52 %) имели множественное поражение ОЩЖ, по сравнению 5 из 37 пациентов (13,5 %) с соответствием интраоперационной и предоперационной локализации ($p \leq 0,01$).

Характеристика пациентов с множественным поражением ОЩЖ и вторичным гиперпаратиреозом приведены в таблице 2.

Согласно таблице 2, признаками, дискриминирующими первичный и вторичный гиперпаратиреоз при множественном поражении ОЩЖ, установлены уровень ПТГ, функция почек и соотношение женщин/мужчин.

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с поражением единственной ОЩЖ и множественным поражением ОЩЖ приведены в таблице 3.

Персистенция заболевания при первичном гиперпаратиреозе – исход, который встречался только при множественном поражении ОЩЖ. Как представлено в таблице 3, при множественном поражении ОЩЖ статистически значимо реже мониторинг ПТГ во время операции был положительным и чаще проводили двухстороннюю ревизию шеи. Кроме того, из 55 пациентов из общей когорты первичного гиперпаратиреоза с положительными результатами интраоперационного мониторинга только у 4 (7,2 %) была персистенция заболевания, по сравнению 6 из 7 пациентов (86 %) с отрицательным результатом интраоперационного мониторинга ($p \leq 0,05$). Из 20 пациентов с запланированной двухсторонней ревизией шеи у 6 пациентов (30 %) была персистенция заболевания ($p \leq 0,05$). Из 42 пациентов с выполненной по протоколу селективной паратиреоидэктомией (удалена одна ОЩЖ) у 4 пациентов (9,5 %) с множественным поражением была персистенция заболевания, по сравнению с 6 из 20 пациентов (30 %), которым был выполнен больший объем оперативного вмешательства. Количество удалённых патологических изменённых ОЩЖ и их морфологическая характеристика не были статистически значимо связаны с результатом операции у пациентов с поражением единственной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ.

Таблица 1

Характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом с поражением одной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ

Table 1

Characteristics of patients with primary hyperparathyroidism with one parathyroid gland lesion and multiple parathyroid gland lesions

Характеристика	Поражение единственной ОЩЖ (n = 44; 100 %)	Множественное поражение ОЩЖ (n = 18; 100 %)	p	
Возраст, лет; медиана (IQR)	61,5 (55–68)	63 (58–67)	> 0,1	
Кальций общий (референсные значения – 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)	2,69 (2,59–2,87)	2,68 (2,56–2,82)	> 0,1	
Кальций, скорректированный по альбумину (референсные значения: 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)	2,58 (2,48–2,72)	2,60 (2,49–2,66)	> 0,1	
Кальций ионизированный (референсные значения: 1,15–1,27 ммоль/л); медиана (IQR)	1,44 (1,35–1,56)	1,37 (1,31–1,46)	≤ 0,05	
Кальциурия суточная (референсные значения: 2,5–6,25 ммоль/сутки); медиана (IQR)	6,79 (4,8–8,9)	6,39 (3,8–8,1)	> 0,1	
Паратиреоидный гормон (референсные значения: 15,0–68,3 пг/мл); медиана (IQR)	162,15 (111,25–248,65)	130,7 (78,2–168,1)	≤ 0,05	
Витамин D; медиана (IQR)	20,5 (16,3–25,9)	21,2 (18,8–29)	> 0,1	
Креатинин (референсные значения – менее 0,106 ммоль/л для мужчин, менее 0,08 для женщин); медиана (IQR)	0,07 (0,06–0,08)	0,09 (0,08–0,09)	≤ 0,01	
Скорость клубочковой фильтрации (>60 мл/мин/1,73 м ²); медиана (IQR)	74 (63–86)	61 (55–76)	≤ 0,01	
Минимальный T-критерий по результатам остеоденситометрии; медиана (IQR)	–2,3 (–3,2; –1,2)	–2,05 (–3,0; –0,9)	> 0,1	
Пол, абс. (%)	женский	41 (93,1)	18 (100)	> 0,1
	мужской	3 (6,9)	0	
Форма первичного гиперпаратиреоза, абс. (%)	нормокальциемическая	1 (2,25)	2 (11,15)	> 0,1
	мягкая	2 (4,5)	2 (11,15)	> 0,1
	манифестная	41 (93,2)	14 (77,7)	> 0,1
Дооперационное УЗИ определило локализацию патологически изменённой ОЩЖ, абс. (%)	да	32 (72,7)	10 (55,5)	> 0,1
	нет	12 (27,3)	8 (44,5)	
Дооперационная сцинтиграфия определила локализацию патологически изменённой ОЩЖ, абс. (%)	да	33 (75)	11 (61,1)	> 0,1
	нет	11 (25)	7 (38,9)	
Дооперационная МСКТ определила локализацию патологически изменённой ОЩЖ, абс. (%)	да	10 (22,7)	8 (44,4)	> 0,1
	нет	5 (11,3)	2 (11,1)	
	не проводили	29 (66)	8 (44,5)	
Дооперационная локализация соответствовала интраоперационной картине, абс. (%)	да	32 (72,7)	5 (27,7)	≤ 0,01
	нет	12 (27,3)	13 (72,3)	
Сахарный диабет, абс. (%)	есть	4 (9)	4 (22,2)	> 0,1
	нет	40 (91)	14 (77,8)	

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (IQR) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию Манна – Уитни (U). Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 (точный критерий Фишера). Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. УЗИ – ультразвуковое исследование; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ОЩЖ – околощитовидная железа.

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с поражением единственной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ приведены в таблице 4.

Как представлено в таблице 4, персистенция при хирургическом лечении вторичного гиперпаратиреоза по протоколу, принятому для больных на заместительной почечной терапии (тотальная паратиреоидэктомия с ауто трансплантацией), выявлена статистически значимо реже, чем при хирургическом лечении множественного поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе. Из 38 пациентов со вторичным гиперпаратиреозом персистенция выявлена у 4 (10,5 %) пациентов, по сравнению с 10 из 18 пациентов (55,6 %) с множественным поражением при первичном гиперпаратиреозе

(p ≤ 0,01). Кроме того, из 47 пациентов из общей когорты с положительными результатами интраоперационного мониторинга у 6 (12,7 %) была персистенция заболевания, по сравнению 8 из 9 пациентов (88,8 %) с отрицательным результатом интраоперационного мониторинга (p ≤ 0,01). Из 19 пациентов с выполненной по протоколу двойной паратиреоидэктомией (удалены две ОЩЖ) у 7 пациентов (36,8 %) была персистенция заболевания, по сравнению с 7 из 37 пациентов (18,9 %), которым был выполнен иной объём оперативного вмешательства (p ≤ 0,01). В противовес этому, из 33 пациентов с выполненной по протоколу тотальной паратиреоидэктомией (удалены ≥ 4 ОЩЖ) у 1 пациента (3 %) выявлена персистенция заболевания, по сравнению с 13 из 23 пациентов (56,5 %), которым был

Таблица 2

Характеристика пациентов с первичным гиперпаратиреозом с множественным поражением ОЩЖ и пациентов с вторичным гиперпаратиреозом

Table 2

Characteristics of patients with primary hyperparathyroidism with multiple parathyroid gland lesions and patients with secondary hyperparathyroidism

Характеристика	Множественное поражение ОЩЖ (n = 18, 100 %)	Вторичный гиперпаратиреоз (n = 38, 100 %)	p	
Возраст, лет; медиана (IQR)	63 (58–67)	53,5 (44–63)	> 0,1	
Кальций общий (референсные значения – 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)	2,68 (2,56–2,82)	2,46 (2,39–2,65)	> 0,1	
Кальций скорректированный по альбумину (референсные значения: 2,1–2,6 ммоль/л); медиана (IQR)	2,60 (2,49–2,66)	2,41 (2,24–2,55)	> 0,1	
Кальций ионизированный (референсные значения: 1,15–1,27 ммоль/л); медиана (IQR)	1,37 (1,31–1,46)	1,26 (1,14–1,36)	> 0,1	
Паратиреоидный гормон (референсные значения: 15,0–68,3 пг/мл); медиана (IQR)	130,7 (78,2–168,1)	1758,1 (1266,8–2469,0)	≤ 0,05	
Витамин D; медиана (IQR)	21,2 (18,8–29)	22,9 (18,3–29,67)	> 0,1	
Креатинин (референсные значения – менее 0,106 ммоль/л для мужчин, менее 0,08); медиана (IQR)	0,09 (0,08–0,09)	0,83 (0,64–1,03)	≤ 0,01	
Скорость клубочковой фильтрации (> 60 мл/мин/1.73 м ²); медиана (IQR)	61 (55–76)	5 (4–6)	≤ 0,01	
T-критерий; медиана (IQR)	–2,05 (–3,0; –0,9)	–2,55 (–3,07; –1,5)	> 0,1	
Пол, абс. (%)	женский	18 (100)	24 (63,2)	≤ 0,01
	мужской	0	14 (36,8)	

Примечание. Непрерывные данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона (IQR) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию Манна – Уитни (U). Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 по методу Пирсона и точному критерию Фишера. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. ОЩЖ – околощитовидная железа.

Таблица 3

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом с поражением одной ОЩЖ и с множественным поражением ОЩЖ

Table 3

Characteristics of the results of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism with lesions of one parathyroid gland and with multiple lesions of the parathyroid gland

Заболевание	Поражение единственной ОЩЖ (n = 44)		Множественное поражение ОЩЖ (n = 18)		p		
	Ремиссия	Персистенция	Ремиссия	Персистенция			
Исход хирургического вмешательства	44 (100)	0	8 (44,4)	10 (55,6)	≤ 0,01		
Положительный интраоперационный мониторинг иПТГ	44 (100)	0	7 (38,9)	4 (22,2)	≤ 0,05		
Запланированная двусторонняя ревизия шеи	6 (13,6)	0	8 (44,4)	6 (33,3)	≤ 0,05		
Особенности операции	A	23 (52,3)	0	1 (5,6)	> 0,1		
	Гистологическое заключение	Г	18 (40,9)	0	7 (38,9)	> 0,1	
		N	3 (6,8)	0	1 (5,6)	> 0,1	
		1	38 (86,4)	0	4 (22,2)	≤ 0,05	
	Количество удалённых ОЩЖ по протоколу операции	2	5 (11,4)	0	5 (27,7)	> 0,1	
		3	1 (2,2)	0	2 (11,1)	> 0,1	
		4	0	0	1 (5,6)	0	
		0	2 (4,5)	0	0	1 (5,6)	> 0,1
	Количество удалённых патологически изменённых ОЩЖ по гистологическому заключению	1	42 (95,5)	0	0	8 (44,4)	> 0,1
		2	0	0	7 (38,8)	1 (5,6)	> 0,1
3		0	0	0	0		
4		0	0	1 (5,6)	0		

Примечание. Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) от общего числа пациентов в данной группе с расчётом уровня статистической значимости (p) по критерию χ^2 по методу Пирсона и точному критерию Фишера. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. А – аденома околощитовидной железы; Г – гиперплазия околощитовидной железы; N – нормальное строение ткани околощитовидной железы.

Таблица 4

Характеристика результатов хирургического лечения пациентов с первичным гиперпаратиреозом со множественным поражением ОЩЖ и пациентов с вторичным гиперпаратиреозом на заместительный почечной терапии

Table 4

Characteristics of the results of surgical treatment of patients with primary hyperparathyroidism with multiple parathyroid gland lesions and patients with secondary hyperparathyroidism on renal replacement therapy

Заболевание		Множественное поражение ОЩЖ (n = 18)		Вторичный гиперпаратиреоз (n = 38)		р	
Исход хирургического вмешательства		Ремиссия 8 (44,4)	Персистенция 10 (55,6)	Ремиссия 34 (89,5)	Персистенция 4 (10,5)	≤ 0,01	
Особенности операции	Положительный интраоперационный мониторинг и ПТГ	7 (38,9)	4 (22,2)	34 (89,5)	2 (5,2)	≤ 0,01	
	A	1 (5,6)	3 (16,5)	2 (5,2)	1 (2,6)	> 0,1	
	Гистологическое заключение	Г	7 (38,9)	6 (33,3)	32 (84,2)	3 (7,8)	> 0,1
	N	0	1 (5,6)	0	0		
	1	0	4 (22,2)	0	0		
	Количество удалённых ОЩЖ по протоколу операции	2	5 (27,7)	4 (22,2)	0	3 (7,8)	≤ 0,01
	3	2 (11,1)	2 (11,1)	3 (7,8)	0	> 0,1	
	4	1 (5,6)	0	31 (81,6)	1 (2,6)	≤ 0,01	
	0	0	1 (5,6)	0	0		
	Количество удалённых патологически изменённых ОЩЖ по гистологическому заключению	1	0	8 (44,4)	0	0	
2	7 (38,9)	1 (5,6)	4 (10,4)	3 (7,8)	> 0,1		
3	0	0	5 (13,1)	1 (2,6)	> 0,1		
4	1 (5,6)	0	25 (65,5)	0	≤ 0,01		

Примечание. Категориальные данные представлены в виде числа и столбца в процентах (абс. (%)) от общего числа пациентов в данной группе с расчётом уровня статистической значимости (р) по критерию χ^2 по методу Пирсона и точному критерию Фишера. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. А – аденома околощитовидной железы; Г – гиперплазия околощитовидной железы; N – нормальное строение ткани околощитовидной железы.

выполнен меньший объём оперативного вмешательства ($p \leq 0,01$). Подобная закономерность наблюдается при удалении всех 4 патологически изменённых ОЩЖ: из 26 пациентов с выявлением патологии во всех 4 ОЩЖ персистенции не было, в сравнении с 14 из 40 пациентов (35 %), у которых патологические изменения выявлены в меньшем количестве ОЩЖ ($p \leq 0,01$). Морфологическая характеристика удалённых ОЩЖ оказалась фактором, незначимым для результата хирургического лечения у пациентов с множественным поражением ОЩЖ и вторичным гиперпаратиреозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, спорадическое множественное поражение околощитовидных желёз при первичном гиперпаратиреозе составляет от 7 до 33 % [5]. Не обнаружено специфических факторов риска характерных для множественного поражения ОЩЖ в сравнении с первичным гиперпаратиреозом с поражением единственной ОЩЖ [5, 17]. Стандартные методы визуализации (УЗИ, сцинтиграфия) не позволяют надёжно прогнозировать множественное поражение ОЩЖ [5, 17, 18]. Отсутствие установленной локализации поражённой ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе несёт высокий риск множественного поражения ОЩЖ [5, 19]. Диагностированное на предоперационном этапе множественное поражение ОЩЖ является показанием к двусторонней ревизии шеи [5]. Несмотря на это, было показано отсутствие статистически значимых различий в персистенции и рецидивах первичного гиперпаратиреоза между малоинвазивной паратиреоидэктомией и двусторонней ревизии шеи [5, 21]. Нет доказательств I или II уровня, чтобы ответить на

вопрос о том, какие пациенты с первичным гиперпаратиреозом должны подвергаться двусторонней ревизии шеи [5]. Интраоперационный мониторинг ПТГ в 20–45 % случаев не позволяет обнаружить множественное поражение ОЩЖ и дать объективную оценку радикальности оперативного лечения [13].

Проведённый ретроспективный анализ хирургического лечения 100 пациентов с гиперпаратиреозом показал, что множественное поражение при первичном гиперпаратиреозе встречается в 29 % случаев. Выполненный сравнительный анализ диктует необходимость соблюдать насторожённость в отношении множественной локализации поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе при более низких уровнях ионизированного кальция паратиреоидного гормона и более высоком уровне креатинина. Предоперационная локализация поражённых ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе с множественным поражением не соответствовала интраоперационной картине в 72,2 % наблюдений, что не противоречит данным литературы [5, 17, 18]. Персистенция первичного гиперпаратиреоза связана с множественным поражением ОЩЖ. Отрицательный результат интраоперационного мониторинга статистически значимо коррелировал с персистенцией множественного поражения ОЩЖ (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$) и вторичного гиперпаратиреоза (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$). Двусторонняя ревизия шеи не позволила избежать персистенции при первичном гиперпаратиреозе с множественным поражением ОЩЖ в 33 % наблюдений, что подтверждает литературные данные о влиянии данного подхода на исход хирургического вмешательства [5, 20]. Выполнение селективной паратиреоидэктомии статистически связано

с персистенцией гиперпаратиреоза при множественном поражении (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$) (см. табл. 3), в то время как выполнение тотальной паратиреоидэктомии статистически значимо связано с ремиссией заболевания (критерий χ^2 ; $p \leq 0,05$) (см. табл. 4). Мы не обнаружили статистически значимой связи результатов хирургического лечения от морфологии околощитовидных желёз (критерий χ^2 ; $p > 0,1$) (см. табл. 3 и 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Множественное поражение околощитовидных желёз является основной причиной персистенции первичного гиперпаратиреоза. Частота множественного поражения ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе составляет 29 %.

2. Множественному поражению ОЩЖ при первичном гиперпаратиреозе соответствует более низкое значение уровней кальция, паратиреоидного гормона и функции почек.

3. При множественном поражении ОЩЖ установлены факторы, ассоциированные с персистенцией заболевания после хирургического лечения. К ним относятся: удаление менее 4 околощитовидных желёз и отрицательный результат интраоперационного мониторинга интактного паратиреоидного гормона вне зависимости от выраженности нарушения функции почек. Двухсторонняя ревизия шеи не снижает частоту персистенции заболевания.

Источник финансирования

Исследование осуществлено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Эндокринология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Мокрышева Н.Г., Мирная С.С., Добрева Е.А., Маганева И.С., Ковалева Е.В., Крупинова Ю.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз в России по данным регистра. *Проблемы эндокринологии*. 2019; 65(5): 300-310. doi: 10.14341/probl10126
3. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью методами перитонеального диализа и трансплантации почки в Российской Федерации в 1998-2011 гг. *Нефрология и диализ*. 2014; (16)2: 192-227.
4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14: 115-125. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
5. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg*. 2015; 400: 887-905. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1348-1>
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Кузнецов Н.С., Пигарова Е.А., и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии*. 2016; (62)6: 40-77.
7. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocr Metab*. 2014; 99(10): 3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413

8. Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg*. 2014; 28: 1287-1292. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7708-6>
9. Кузнецов Н.С., Ким И.В., Кузнецов С.Н. Интраоперационное определение паратгормона в стратегии хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза. *Эндокринная хирургия*. 2011; 2: 18-25. doi: 10.14341/2306-3513-2011-2-18-25
10. De Gregorio L, Lubitz CC, Hodin RA, Gaz RD, Parangi S, Phitayakorn R, et al. The truth about double adenomas: Incidence, localization, and intraoperative parathyroid hormone. *J Am Coll Surg*. 2016: 1044-1052. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.048>
11. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: Correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg*. 2006; 30: 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0338-9>
12. Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery*. 2008; 144: 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.039>
13. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of < 100 pg/mL. *Surgery*. 2006; 140: 883-890. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.016>
14. Tsai W, Tsai W, Peng Y, Yang J, Hsu S, Wu H, et al. Short- and long-term impact of subtotal parathyroidectomy on the achievement of bone and mineral parameters recommended by Clinical Practice Guidelines in dialysis patients: A 12-year single-center experience. *Blood Purif*. 2013; 36: 116-121. doi: 10.1159/000353415
15. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. *Остеопороз и остеопатии*. 2017; 2(20): 63-68. doi: 10.14341/osteo2017263-68
16. KDIGO 2017. Clinical practice Guideline Update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Почки*. 2017; 6(3): 149-154. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030
17. Their M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg*. 2018; 403(1): 103-109. doi: 10.1007/s00423-017-1647-9
18. Hindié E, Ugru O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. Parathyroid Task Group of the EANM 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36: 1201-1216. doi: 10.1007/s00259-009-1131-z
19. Sebag F, Hubbard JG, Mawaja S, Misso C, Tardivet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2003; 134: 1038-1041. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.021
20. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg*. 2014; 259: 563-568. doi: 10.1097/SLA.0000000000000207

REFERENCES

1. Dedov II, Melnichenko GA. *Endocrinology. Clinical guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.)
2. Mokrysheva NG, Mirnaya SS, Dobрева EA, et al. Primary hyperparathyroidism in Russia according to the registry. *Problems of Endocrinology*. 2019; 65(5): 300-310. doi: 10.14341/probl10126 (In Russ.)
3. Bikbov BT, Tomilina NA. Replacement therapy of patients with chronic renal failure with peritoneal dialysis and kidney transplantation in in Russian Federation, 1998-2011. *Nephrology and Dialysis*. 2014; (16)2: 192-227. (In Russ.)

4. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism, *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 115-125. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>
5. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease – a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Arch Surg.* 2015; 400: 887-905. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1348-1>
6. Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Kuznetsov NS, Pigarova EA, et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(6): 40-77. (In Russ.)
7. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3561-3569. doi: 10.1210/jc.2014-1413
8. Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: Surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg.* 2014; 28: 1287-1292. <https://doi.org/10.1007/s00268-004-7708-6>
9. Kuznetsov NS, Kim IV, Kuznetsov SN. Intraoperative parathyroid hormone in strategy of surgical treatment of a primary hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery.* 2011; 5(2): 18-25. doi: 10.14341/2306-3513-2011-2-18-25 (In Russ.)
10. De Gregorio L, Lubitz CC, Hodin RA, Gaz RD, Parangi S, Phitayakorn R, et al. The truth about double adenomas: incidence, localization, and intraoperative parathyroid hormone. *J Am Coll Surg.* 2016; 1044-1052. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.048>
11. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: Correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg.* 2006; 30: 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0338-9>
12. Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery.* 2008; 144: 299-306. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.03.039>
13. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG, Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of < 100 pg/mL. *Surgery.* 2006; 140: 883-890. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.07.016>
14. Tsai W, Tsai W, Peng Y, Yang J, Hsu S, Wu H, et al. Short- and long-term impact of subtotal parathyroidectomy on the achievement of bone and mineral parameters recommended by Clinical Practice Guidelines in dialysis patients: a 12-year single-center experience. *Blood Purif.* 2013; 36: 116-121. doi: 10.1159/000353415
15. Egshatyan LV, Mokrisheva NG, Rozhinskaya LY. Secondary and tertiary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017; 20(2): 63-68. doi: 10.14341/osteoporosis2017263-68 (In Russ.)
16. KDIGO 2017. Clinical practice Guideline Update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidneys.* 2017; 6(3): 149-154. doi: 10.22141/2307-1257.6.3.2017.109030
17. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg.* 2018; 403(1): 103-109. doi: 10.1007/s00423-017-1647-9
18. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. Parathyroid Task Group of the EANM 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: 1201-1216. doi: 10.1007/s00259-009-1131
19. Sebag F, Hubbard JG, Maweja S, Misso C, Tardivet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive of multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2003; 134: 1038-1041. doi: 10.1016/j.surg.2003.07.021
20. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg.* 2014; 259: 563-568. doi: 10.1097/SLA.0000000000000207

Сведения об авторах

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Берсенева Глеб Александрович – аспирант научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург операционного блока № 3 для противошоковых мероприятий, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: glbersenev17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Жаркая Анастасия Валерьевна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург эндокринологического центра, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: ava_irk@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9337-2369>

Булгатов Дмитрий Александрович – младший научный сотрудник научного отдела клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Махутов Валерий Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным отделением, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: iokb@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Information about the authors

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Gleb A. Bersenev – Postgraduate at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Operating Unit Department N 3 for Anti-Shock Measures, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: glbersenev17@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-6887-8325>

Dmitry A. Bulgatov – Junior Research Officer at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: bbd-x@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2440-0813>

Anastasia V. Zharkaya – Cand. Sc. (Med.), Junior Research Officer at the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Centre of Endocrinology, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: ava_irk@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9337-2369>

Valery N. Makhutov – Cand. Sc. (Med.), Head of the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: iokb@iokb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Статья получена: 6.07.2020. Статья принята: 20.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 06.07.2020. Accepted: 20.07.2020. Published: 26.08.2020.

Роль неустойчивого гемостаза в развитии специфических послеоперационных осложнений (обзор литературы)

Лебедева Д.В.¹, Ильичева Е.А.^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); ² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия); ³ ГБУЗ «Иркутская орден «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Лебедева Дарья Владимировна, e-mail: daria_lebe@mail.ru

Резюме

Периоперационные кровотечения занимают ведущее место в структуре осложнений хирургических вмешательств и, несмотря на стремительное развитие хирургии, остаются актуальными до сих пор. Помимо роста летальности, кровотечения могут становиться причиной развития других послеоперационных осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов и снижению качества жизни во всех возрастных группах. Большинство периоперационных кровотечений обусловлены техническими ошибками. В данном обзоре литературы освещается проблема периоперационных кровотечений с точки зрения нарушения коагуляционных возможностей организма. Рассмотрены основные этиопатогенетические особенности гемостаза при развитии данного осложнения. Приведён анализ послеоперационных осложнений, причинами которых прямо или косвенно явились кровотечения во время или после операции. Продемонстрирована распространённость этих осложнений в различных областях хирургии. Акцентировано внимание на том, что более подробное изучение системы гемостаза, выявление предикторов трудностей гемостаза ещё до проведения хирургического вмешательства приведут к улучшению результатов хирургического лечения, снизят количество послеоперационных осложнений и длительность пребывания пациентов в стационаре. Соответственно, это приведёт к снижению стоимости лечения и увеличению удовлетворённости пациентов получаемой медицинской помощью. В связи с вышеперечисленным у хирургов и анестезиологов присутствует большая заинтересованность в предотвращении развития периоперационных кровотечений.

Ключевые слова: интраоперационное кровотечение, послеоперационные осложнения, гемостаз, кровопотеря, операции на печени, нейрохирургия, тиреоидная хирургия, урология

Для цитирования: Лебедева Д.В., Ильичева Е.А. Роль неустойчивого гемостаза в развитии специфических послеоперационных осложнений (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 98-102. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.14

Unstable Hemostasis and Specific Postoperative Complications (Literature Review)

Lebedeva D.V.¹, Ilyicheva E.A.^{2,3}

¹ Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ² Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation); ³ Irkutsk Regional Clinical Hospital (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author: Darya V. Lebedeva, e-mail: daria_lebe@mail.ru

Abstract

Perioperative bleeding occupies a leading place among all surgical complications and, despite the rapid development of surgery, remains relevant to this day. In addition to an increase in mortality, bleeding can cause the development of other postoperative complications, which lead to disability of patients and to a decrease in the quality of life in all age groups. Most perioperative bleeding are caused by technical errors. This article reviews the problem of perioperative bleeding from the point of view of impaired coagulation capabilities of the body. The main etiopathogenetic features of hemostasis during the development of this complication are considered. The analysis of postoperative complications, which were directly or indirectly caused by bleeding during or after surgery, is presented. The prevalence of these complications in various areas of surgery has been demonstrated. More detailed study of the hemostasis system and the identification of predictors of hemostasis difficulties before the surgery may cause an improvement in the results of surgical treatment and reduce the number of postoperative complications and the duration of hospital stay. Accordingly, this will lead to a decrease in the cost of treatment and an increase in patient satisfaction with the medical care. In connection with the above, there is a great interest among surgeons and anesthesiologists in preventing the development of perioperative bleeding.

Key words: intraoperative bleeding, postoperative complications, hemostasis, blood loss, liver operations, neurosurgery, thyroid surgery, urology

For citation: Lebedeva D.V., Ilyicheva E.A. Unstable Hemostasis and Specific Postoperative Complications (Literature Review). *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 98-102. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.14

Кровотечение остаётся основным и одним из самых обсуждаемых потенциальных осложнений в любой области хирургии и представляет серьёзную проблему

как для хирурга, так и для анестезиолога. В зависимости от источника кровотечения и анатомической зоны оперативного вмешательства оно может привести к

таким грозным осложнениям, как геморрагический шок, ДВС-синдром, гипоперфузия тканей жизненно важных органов и непосредственное их повреждение (кровотечение в ткани органа, сдавление тканей гематомой), что угрожает жизнеспособности и функционированию органов, а в некоторых случаях может приводить к инвалидизации пациента и летальному исходу.

Проведён информационный анализ русскоязычных и иностранных исследований, опубликованных за последнее десятилетие в рецензируемых журналах, индексируемых в eLibrary и PubMed. Ввиду отсутствия направленных исследований на представляемую тему в обзор была включена и литература более раннего периода.

При неконтролируемом массивном кровотечении во время операции смертность значительно увеличивается – с 1 % до 20 % [1]. В исследовании R.E. Freundlich et al. проанализированы данные 1,2 млн пациентов, которым были выполнены различные оперативные вмешательства. 4,8 % летальных исходов были связаны с периоперационными кровотечениями, при этом потеря лет жизни составила 4876 лет на 1 млн пациентов [2]. Отечественные авторы заявляют, что у пациентов с политравмой госпитальная летальность при развитии кровотечений и геморрагического шока достигает 13,5 % [3]. В то же время, по данным зарубежных авторов, этот показатель составляет 50 % [4]. Примерно от 75 % до 90 % случаев интраоперационного и раннего послеоперационного кровотечения обусловлены техническими причинами. Тем не менее, в некоторых случаях на первый план выходят расстройства системы гемостаза, приводящие к повышенной кровоточивости тканей и, как следствие, вызывающие объективные трудности при выполнении оперативных приёмов, что может отразиться на результатах лечения [1, 5]. Причинами нетехнического характера являются ранее существовавшие необнаруженные нарушения свёртываемости крови, характер самой операции или приобретённые нарушения коагуляции, вторичные по отношению к кровотечению, гемодилюции, потреблению факторов свёртываемости, ацидозу, гипотермии [6, 7]. Не стоит забывать о группе пациентов, которым для лечения сопутствующей патологии назначены пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и ингибиторы тромболитиков (P2Y₁₂ ингибиторы рецепторов – клопидогрел, прасугрел или тикагрелор), что также увеличивает риск возникновения периоперационных кровотечений [8].

Кровопотеря у больных хирургического профиля вызывает ряд патофизиологических изменений в организме, ведущих к критическим расстройствам жизненно важных функций, в том числе локального гемостаза. Развивается эндотелиальная дисфункция, которая приводит к активации гиперфибринолиза, изменению проницаемости сосудистой стенки и антикоагуляции, отмечается диффузная кровоточивость тканей [5].

Напротив, в норме повреждение сосудистой стенки при хирургической травме вызывает активацию системы гемостаза, которая сохраняется и в послеоперационном периоде, являясь важнейшим фактором развития тромбоэмболических осложнений. Наибольшую проблему представляют именно венозные тромбозы ввиду того, что приводят к одному из самых драматических последствий – тромбозу лёгочной артерии. Разработаны схемы профилактики тромбоэмболических осложнений, исполь-

зуются антикоагулянты для парентерального введения (нефракционированный и низкомолекулярные гепарины), антагонисты витамина К (варфарин), новые оральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан), механические методы (компрессионный трикотаж). Согласно Российским клиническим рекомендациям, для определения риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у хирургических пациентов рекомендуется использовать шкалу Caprini, в соответствии с которой пациенты делятся на группы с соответствующей профилактикой. Для предотвращения артериальных тромбозов рекомендовано применение дезагрегантов. Повышение риска кровотечений является «обратной стороной медали» профилактики тромбоэмболических осложнений. Именно поэтому последние имеют чётко очерченные рекомендации, в отличие от мер профилактики избыточной кровоточивости [9].

В настоящее время стандартное лечение кровотечения – это контроль над его источником с помощью хирургических методов. При возникновении кровотечений, связанных с системой гемостаза, стандартные меры гемостаза обычно неэффективны. Поэтому такие кровотечения могут быть остановлены, а лучше профилактированы, применением патогенетически обоснованной гемостатической терапии, корригирующей имеющиеся у больного конкретные нарушения в системе гемостаза [10]. Разрабатываются новые стратегии профилактики и лечения периоперационных кровотечений, которые включают препараты транексамовой кислоты, десмопрессина, эписилон-аминокапроновой кислоты, аprotинина, фибриногена и протромбина [11]. Но чётко сформулированные клинические рекомендации по таким «вторичным» кровотечениям на данный момент отсутствуют.

В мировой хирургии постоянно растёт количество выполняемых оперативных вмешательств, связанных с риском развития интраоперационных кровотечений (сердечно-сосудистая хирургия, абдоминальная хирургия, урология, нейрохирургия, эндокринная хирургия). Риск возникновения интраоперационного кровотечения потенциально существует во время любой хирургической манипуляции, а последствия кровотечений могут быть ресурсозатратными и наносят серьёзный вред здоровью пациента. Причём необходимо учитывать, что речь идёт не только о кровотечениях из достаточно крупных сосудов, но и о чрезмерной диффузной кровоточивости из обширных раневых поверхностей, что представляется особенно трудным для гемостаза. В некоторых случаях в попытке осуществить гемостаз использование традиционных методов (механический, термический гемостаз) приводит к развитию серьёзных осложнений [12]. В 2011 г. в США был выполнен масштабный ретроспективный анализ по изучению больничных расходов, связанных с осложнениями из-за кровотечений, который включал около 1,6 млн выполненных операций (сердечно-сосудистая хирургия, торакальная хирургия, абдоминальная хирургия, общая хирургия, травматология и ортопедия, гинекология/урология и хирургия позвоночника). По данным M.E. Stokes et al., частота послеоперационных осложнений, связанных с кровотечением, составила в среднем 29,9 % и колебалась от 7,5 % до 47,4 % в зависимости от области хирургии. Пациенты с осложнениями, связанными с кровотечением, были в среднем на 8,9 года старше по сравнению с пациентами без осложнений (средний возраст – 64,0 года против 55,1 года; $p < 0,001$).

Также разница в затратах на лечение среди пациентов с осложнениями, связанными с кровотечением, и пациентов без осложнений была статистически значимой для каждой области хирургии, что обусловлено и более длительными сроками пребывания в стационаре [13].

В работе W.R. Jarnagin et al. продемонстрирована корреляция возникновения интраоперационных кровотечений и развития осложнений после оперативных вмешательств на печени. В исследовании проанализированы 1803 пациента, перенёвших резекции печени, 91 % из которых были оперированы по поводу злокачественных заболеваний. Количество резецированных сегментов печени и возникновение интраоперационного кровотечения были единственными предикторами как послеоперационных осложнений, так и смертности. Частота послеоперационных осложнений составили 45 %, из них 41 % составили осложнения инфекционного характера. В общей сложности возникло 1350 осложнений, так как у части пациентов было 2 и более осложнения. Наиболее распространённые послеоперационные осложнения встречались со стороны печени и/или желчевыводящих путей (369 случаев), хотя лёгочные осложнения были почти такими же часто встречающимися (344 случая). Послеоперационная летальность составила 3,1 %. В большинстве случаев причина смерти была многофакторной, и было трудно определить одно основное событие. При этом уменьшение количества удалённых сегментов печени и интраоперационной кровопотери в значительной степени обусловило снижение послеоперационной летальности [14].

В связи с широким распространением лапароскопической холецистэктомии увеличилось количество осложнений после данного вмешательства, в том числе и ятрогенных. Кровотечения во время операции относят к предрасполагающим факторам повреждения желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии [15]. Интраоперационное кровотечение как непосредственная причина ятрогении в русскоязычных источниках указана в 5,5 % от всех случаев повреждения желчных протоков [15, 16].

В урологической практике также отмечено влияние интраоперационных кровотечений на развитие послеоперационных осложнений. П.Н. Певзнер в своей работе сравнивает эффективность методов гемостаза и представляет анализ частоты развития воспалительных послеоперационных осложнений, где продемонстрирована статистически значимая прямая зависимость от выраженности кровотечения, вида гемостаза при выполнении чреспузырной аденомэктомии. Частота воспалительных осложнений органов мочеполовой системы составила 48,68 %: при одноэтапной операции – 41,43 %, при двухэтапной – 52,2 %. Наиболее частыми осложнениями были уретрит, цистит, эпидидимоорхит, пиелонефрит, расхождение швов мочевого пузыря, нагноение в ложе удалённой гиперплазированной ткани простаты. При усовершенствовании метода гемостаза также отмечено снижение числа obstructивных осложнений с 13,77 % до 2,93 %, при этом уменьшилась продолжительность кровотечения, а не его интенсивность. В результате усовершенствованный авторами метод Neveu – Harris в 2 раза сокращает количество кровотечений, в 3 раза – obstructивных и в 1,5 раза – воспалительных осложнений. В связи с этим установлено уменьшение сроков восстановления мочеиспускания в послеоперационном периоде [17].

Одной из самых зависимых от интраоперационной ситуации областей хирургии является нейрохирургия. Проблема неврологического дефицита и нерадикального удаления опухолей напрямую связана со значительными трудностями гемостаза во время операции. Именно нерадикальное удаление, связанное с интенсивным интраоперационным кровотечением из богато васкуляризованных опухолей, является одной из причин их рецидивов [18]. Так, при удалении аденом гипофиза эндоскопическим транссфеноидальным способом в 2,5 % случаев не удаётся удалить опухоль из-за интенсивного кровотечения [19]. На назальном этапе наибольшую опасность представляет собой кровотечение из ветвей клиновидно-нёбной артерии, на сфеноидальном – из слизистой оболочки пазухи и диплоических вен, а также из гипертрофированных костных структур. На этапе удаления опухоли возможно развитие кровотечения из межкавернозных синусов, кавернозных синусов, самой богато васкуляризированной опухоли, из интракавернозного сегмента внутренней сонной артерий и её ветвей, что может привести к развитию ложной аневризмы, каротидно-кавернозному соустью, ишемическому инсульту, а также к летальному исходу [20]. Даже проведение эмболизации сосудов опухоли на этапе предоперационной подготовки не предохраняет от значительной интраоперационной кровопотери, что требует и от хирурга, и от анестезиолога применения всех доступных кровосберегающих методик. Автором отдельно подчёркивается, что двухмерное и плоское изображение при эндоскопических транссфеноидальных операциях и сложность проведения адекватного гемостаза являются факторами, снижающими эффективность хирургических вмешательств [19, 21]. Описано одно интересное наблюдение, когда после развития интраоперационного кровотечения с последующим кровоизлиянием в опухолевую ткань произошла ремиссия акромегалии без удаления субстрата заболевания [20].

Авторы упоминают и про трудности, вызванные интраоперационным кровотечением, при вмешательствах на спинном мозге. Даже минимальное кровотечение делает невозможным визуализацию при выполнении текалоскопии при оперативном лечении арахноидитов и арахноидальных кист спинного мозга, когда имеются патологически изменённые сосуды арахноидальной оболочки [22].

Проблема осложнений, связанных с интраоперационными кровотечениями, существует и в хирургии щитовидной железы. Щитовидная железа у пациентов обильно васкуляризована, и тиреоидэктомия может быть связана с более высокой частотой кровотечений по сравнению с операциями при другой патологии. Ситуацию усугубляет «теснота» операционного поля, хрупкость сосудов, отсутствие клапанов в венах. Интраоперационное кровотечение окрашивает ткани и затемняет важные структуры, что увеличивает риск повреждения других анатомических образований. Осложнения включают гематомы, которые могут вызвать нарушение проходимости дыхательных путей и удушье, серому, рецидивирующую ишемию/дисфункцию возвратного гортанного нерва, инфекцию и гипопаратиреоз. Всё это может привести к увеличению времени восстановления и пребывания в больнице [23]. Авторы отмечают, что тиреоидэктомия при болезни Грейвса, рецидивирующем зобе и раке щитовидной железы со-

пряжена с наибольшим риском развития гипопаратиреоза вследствие выраженных сращений между капсулой железы и околощитовидными железами; диссекция сопровождается выраженным кровотечением [24, 25, 26]. Гипокальциемия является вторичной по отношению к травматизации околощитовидных желёз во время этапа мобилизации, кровоизлиянию, их деваскуляризации или непреднамеренному удалению [6]. Даже после операции, выполненной по скрупулёзной методике, может произойти транзиторная дисфункция околощитовидных желёз [27]. Продление операции считается фактором риска, поскольку при тотальной тиреоидэктомии существует потенциальное нарушение кровоснабжения в результате двусторонних хирургических манипуляций, в том числе по осуществлению гемостаза [28].

Предупреждение возникновения интраоперационных кровотечений является важной задачей, поскольку обуславливает развитие послеоперационных осложнений, в результате чего увеличивается заболеваемость и смертность при различных хирургических вмешательствах. При борьбе с кровотечением во время операции не стоит забывать о безопасности используемой методики, поскольку не все методы гемостаза исключают возможность развития осложнений, а иногда сами становятся их причиной. Но даже все вместе взятые методы гемостаза не могут заменить хорошую хирургическую технику. В первую очередь они должны использоваться как дополнение к хирургическому манёвру. Учитывая высокие затраты, связанные с лечением пациентов с осложнениями, связанными с кровотечением, следует оценить или разработать дополнительные комплексные подходы для оптимизации интраоперационного управления кровотечением.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc.* 2006; 38(3): 812-814. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.01.047
- Freundlich RE, Maile MD, Sferra JJ, Jewell ES, Khetarpal S, Engoren M. Complications associated with mortality in the National Surgical Quality Improvement Program Database. *Anesth Analg.* 2018; 127(1): 55-62. doi: 10.1213/ANE.0000000000002799
- Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления её снижения. *Политравма.* 2015; 1: 6-15.
- Marietta M, Pedrazzi P, Girardis M, Luppi M. Massive bleeding: Are we doing our best? *Transfus Apher Sci.* 2011; 45(3): 287-290. doi: 10.1016/j.transci.2011.10.010
- Seidlová D, Buliková A. Hemoragický šok a léčba masivního krvácení [Hemorrhagic shock and treatment of severe bleeding]. *Vnitr Lek.* 2019; 65(3): 211-218.
- Güllüoğlu BM, Manukyan MN, Cingi A, Yegen C, Yalin R, Aktan AO. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg.* 2005; 29(10): 1288-1293.
- Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2011; 113: 1319-1333.
- Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010; 251: 217-228.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2015; 4(9): 1-52.
- Дуткевич И.Г. Алгоритм экстренной диагностики острых кровотечений, обусловленных расстройствами гемостаза, в хирургической практике. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* 2012; 171(6): 89-93.
- Ghadimi K, Levy JH, Welsby J. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth.* 2016; 117(Suppl 3): iii18-iii30. doi: 10.1093/bja/aew358
- Земляной А.Б. Средство местного гемостаза – текучая активная гемостатическая матрица. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019; (5): 104-115. doi: 10.17116/hirurgia2019051104
- Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MFT, et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res.* 2011; 11: 135(2011). doi: 10.1186/1472-6963-11-135
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002; 236(4): 397-407. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3
- Курбонов К.М., Махмадов Ф.И., Расулов Н.А., Назирбоев К.Р., Мансуров У.У. Причины и тактика лечения «свежих» повреждений желчных протоков. *Новости хирургии.* 2016; 24(2): 120-124. doi: 10.18484/2305-0047.2016.2.120
- Красильников Д.М., Миргасимова Д.М., Абдульянов А.В., Шигабутдинов Р.Р., Захарова А.В. Осложнения при лапароскопической холецистэктомии. *Практическая медицина.* 2016; 4-1(96): 110-113.
- Певзнер П.Н. Основные положения профилактики кровотечений, обструктивных и воспалительных осложнений чреспузырной аденомэктомии простаты. *Клиническая медицина.* 1999; 4: 374-381.
- Ogiwara H, Dubner S, Shafizadeh S, Raizer J, Chandler JP. Spindle cell oncocytoma of the pituitary and pituitary adenoma: two tumors mimicking pituitary adenoma. *Surg Neurol Int.* 2011; 2: 116. doi: 10.4103/2152-7806.83932
- Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Фомичев Д.В., Кутин М.А., Астафьева Л.И., Шарипов О.И., и др. Хирургическое лечение аденом гипофиза. *Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко.* 2017; 81(1): 95-107. doi: 10.17116/neiro201780795-107
- Азизян В.Н., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Молитвослова Н.Н. Интраоперационное кровоизлияние в аденому гипофиза как причина ремиссии акромегалии. *Эндокринная хирургия.* 2011; 5(1): 39-44.
- Калинин П.Л., Фомичев Д.В., Чернов И.В., Кутин М.А., Шкарубо А.Н., Исмаилов Д.Б., и др. Эндоскопическое эндоназальное удаление питуцитом и онкоцитом. *Нейрохирургия.* 2018; 20(1): 21-32. doi: 10.17650/1683-3295-2018-20-1-21-32
- Крылов В.В., Гринь А.А., Гуца А.О., Розенталь Д., Евзиков Г.Ю., Тиммербаев В.Х., и др. *Видеоэндоскопия и видеоэндоскопическая ассистенция при травмах и заболеваниях позвоночника.* М.: Принт-Студио; 2017.
- Khadra H, Bakeer M, Nauch A, Hu T, Kandil E. Hemostatic agent use in thyroid surgery: a meta-analysis. *Gland Surg.* 2018; 7(Suppl 1): S34-S41.
- Шулутко А.М., Семиков В.И., Грязнов С.Е., Горбачёва А.В., Паталова А.Р., Мансурова Г.Т., и др. Риск гипокальциемии после операций на щитовидной железе. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2015; 11: 35-40. doi: 10.17116/hirurgia20151135-40
- Edefe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and metaanalysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014; 101(4): 307-320. doi: 10.1002/bjs.9384
- Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelis I, Stampoglou P, Kassi E, et al. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *In Vivo.* 2016; 30(3): 171-179.
- Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, Kotsifopoulos N, Kollittis T, Kassaras G. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg.* 2005; 29(12): 1539-1543.

28. Dedivitis RA, Pfuetsenreiter EG Jr., Nardi CEM, de Barbara ECD. Prospective study of clinical and laboratorial hypocalcemia after thyroid surgery. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76(1): 71-77.

REFERENCES

1. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of bleeding in surgery. *Transplant Proc.* 2006; 38(3): 812-814. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.01.047
2. Freundlich RE, Maile MD, Sferra JJ, Jewell ES, Khetarpal S, Engoren M. Complications associated with mortality in the National Surgical Quality Improvement Program Database. *Anesth Analg.* 2018; 127(1): 55-62. doi: 10.1213/ANE.0000000000002799
3. Agadzhanian VV, Kravtsov SA, Shatalin AV, Levchenko TV. Hospital mortality in polytrauma and the main directions of its reduction. *Polytrauma.* 2015; 1: 6-15. (In Russ.)
4. Marietta M, Pedrazzi P, Girardis M, Luppi M. Massive bleeding: Are we doing our best? *Transfus Apher Sci.* 2011; 45(3): 287-290. doi: 10.1016/j.transci.2011.10.010
5. Seidlová D, Buliková A. Hemoragický šok a léčba masivního krvácení [Hemorrhagic shock and treatment of severe bleeding]. *Vnitř Lek.* 2019; 65(3): 211-218.
6. Güllüoğlu BM, Manukyan MN, Cingi A, Yegen C, Yalin R, Aktan AO. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg.* 2005; 29(10): 1288-1293.
7. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2011; 113: 1319-1333.
8. Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, Albala DM, Shapiro ML, Lawson JH. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use. *Ann Surg.* 2010; 251: 217-228.
9. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya.* 2015; 4(9): 1-52. (In Russ.)
10. Dutkevich IG. Algorithm for emergency diagnosis of acute bleeding caused by hemostasis disorders in surgical practice. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2012; 171(6): 89-93. (In Russ.)
11. Ghadimi K, Levy JH, Welsby J. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth.* 2016; 117(Suppl 3): iii18-iii30. doi: 10.1093/bja/aew358
12. Zemlyanoy AB. Local hemostasis agent – fluid active hemostatic matrix. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019; (5): 104-115. doi: 10.17116/hirurgia2019051104. (In Russ.)
13. Stokes ME, Ye X, Shah M, Mercaldi K, Reynolds MW, Rupnow MFT, et al. Impact of bleeding-related complications and/or blood product transfusions on hospital costs in inpatient surgical patients. *BMC Health Serv Res.* 2011; 11: 135(2011). doi: 10.1186/1472-6963-11-135
14. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002; 236(4): 397-407. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3

15. Kurbonov KM, Makhmadov FI, Rasulov NA, Nazirboev KR, Mansurov UU. Causes and tactics of treatment of recent injuries of the bile ducts. *Novosti khirurgii.* 2016; 24(2): 120-124. doi: 10.18484/2305-0047.2016.2.120. (In Russ.)
16. Krasilnikov DM, Mirgasimova DM, Abdulyanov AV, Shigabutdinov RR, Zakharova AV. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Prakticheskaya meditsina.* 2016; 4-1(96): 110-113. (In Russ.)
17. Pevzner P.N. The main provisions of the prevention of bleeding, obstructive and inflammatory complications of transvesical prostate adenectomy. *Clinical Medicine.* 1999; 4: 374-381. (In Russ.)
18. Ogiwara H, Dubner S, Shafizadeh S, Raizer J, Chandler JP. Spindle cell oncocytoma of the pituitary and pituitary adenoma: two tumors mimicking pituitary adenoma. *Surg Neurol Int.* 2011; 2: 116. doi: 10.4103/2152-7806.83932
19. Kalinin PL, Kadashev BA, Fomichev DV, Kutin MA, Astafieva LI, Sharipov OI, et al. Surgical treatment of pituitary adenomas. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2017; 81(1): 95-107. doi: 10.17116/neiro201780795-107. (In Russ.)
20. Azizyan VN, Grigoriev AY, Ivashchenko OV, Molitvoslovova NN. Intraoperative hemorrhage in the pituitary adenoma as a cause of remission of acromegaly. *Endokrinnaya khirurgiya.* 2011; 5(1): 39-44. (In Russ.)
21. Kalinin PL, Fomichev DV, Chernov IV, Kutin MA, Shkarubo AN, Ismailov DB, et al. Endoscopic endonasal removal by pituititis and oncocytoma. *The Russian Journal of Neurosurgery.* 2018; 20(1): 21-32. doi: 10.17650/1683-3295-2018-20-1-21-32. (In Russ.)
22. Krylov VV, Grin AA, Gushcha AO, Rozental D, Evzikov GYu, Timerbaev VKh, et al. *Video endoscopy and video endoscopic assistance in spinal injuries and diseases.* Moscow: Print-Studio; 2017. (In Russ.)
23. Khadra H, Bakeer M, Hauch A, Hu T, Kandil E. Hemostatic agent use in thyroid surgery: a meta-analysis. *Gland Surg.* 2018; 7(Suppl 1): S34-S41.
24. Shulutko AM, Semikov VI, Gryaznov SE, Gorbacheva AV, Patalova AR, Mansurova GT, et al. Risk of hypocalcemia after surgery on the thyroid gland. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2015; 11: 35-40. doi: 10.17116/hirurgia20151135-40. (In Russ.)
25. Edate O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and metaanalysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014; 101(4): 307-320. doi: 10.1002/bjs.9384
26. Kakava K, Tournis S, Papadakis G, Karelas I, Stampoglou P, Kassi E, et al. Postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *In Vivo.* 2016; 30(3): 171-179.
27. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, Kotsifopoulos N, Kollittis T, Kassaras G. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg.* 2005; 29(12): 1539-1543.
28. Dedivitis RA, Pfuetsenreiter EG Jr., Nardi CEM, de Barbara ECD. Prospective study of clinical and laboratorial hypocalcemia after thyroid surgery. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76(1): 71-77.

Сведения об авторах

Лебедева Дарья Владимировна – аспирант кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: daria_lebe@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7388-1679>

Ильичева Елена Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом клинической хирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; врач-хирург хирургического торакального отделения, ГБУЗ «Иркутская область» областного клинического центра, e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Information about the authors

Darya V. Lebedeva – Postgraduate at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: daria_lebe@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7388-1679>

Elena A. Ilyicheva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Clinical Surgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Thoracic Surgery Unit, Irkutsk Regional Clinical Hospital, e-mail: lena_isi@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2081-8665>

Статья получена: 6.07.2020. Статья принята: 20.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 06.07.2020. Accepted: 20.07.2020. Published: 26.08.2020.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2020-5.4.15

Острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида

Лебедева С.Н. ¹, Очиров О.С. ², Григорьева М.Н. ², Жамсаранова С.Д. ¹, Стельмах С.А. ², Могнонов Д.М. ²

¹ ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40В, Россия); ² ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Россия)

Автор, ответственный за переписку: Очиров Олег Сергеевич, e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru

Резюме

Обоснование. Ранее нами было показано, что гидрогель полигексаметиленгуанидин гидрохлорида проявляет выраженное ранозаживляющее действие в сравнении с препаратом на основе хлорамфеникола и метилурацила. При этом не были проведены исследования токсического воздействия гидрогеля на организм животных.

Цель работы. В рамках данной работы была изучена острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида на лабораторных животных (белых мышах) при внутрижелудочном введении. **Материалы и методы.** Гидрогель полигексаметиленгуанидин гидрохлорида был получен путём сшивки концевых аминогрупп формальдегидом. Исследование острой токсичности проводилось (Р 1.2.3156-13, ГОСТ 32644-2014 и Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств) в эксперименте на белых беспородных мышах при однократном добавлении в корм исследуемого вещества в различных дозах (1000, 3000, 5000 и 8000 мг/кг) с регистрацией показателей (внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, потребление воды и пищи, экскреция, масса тела и её прирост) в течение 14 дней. После вывода животных из эксперимента производили вскрытие, макроскопическую оценку и взвешивание внутренних органов.

Результаты. При введении исследуемого вещества в организм животных гибели в течение срока наблюдения (14 суток) не происходило. Внешний вид, поведение, состояние шерстного покрова, потребление воды и пищи, экскреция подопытных животных в течение всего периода наблюдения не отличались от контрольной группы. Не наблюдалось статистически значимых изменений в приросте массы тела всех опытных групп относительно контрольной группы. Не представилось возможным определить полумлетальную дозу для исследуемого соединения (LD_{50}).

Заключение. В связи с отсутствием летальных исходов в остром эксперименте не удалось определить полумлетальную дозу для исследуемого соединения (LD_{50}). Полученные результаты позволяют заключить, что данное вещество практически не токсично и может быть отнесено к V классу опасности по ГОСТ 32419-2013 ($2000 < LD_{50} \leq 5000$).

Ключевые слова: полигексаметиленгуанидин гидрохлорид, гидрогель, ранозаживляющее действие, острая токсичность

Для цитирования: Лебедева С.Н., Очиров О.С., Григорьева М.Н., Жамсаранова С.Д., Стельмах С.А., Могнонов Д.М. Острая токсичность гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 103-107. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.15

Acute Toxicity of Hydrogel Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride

Lebedeva S.N. ¹, Ochirov O.S. ², Grigoryeva M.N. ², Zhamsaranova S.D. ¹, Stelmakh S.A. ², Mogonov D.M. ²

¹ East Siberian State University of Technology and Management (Klyuchevskaya str. 40V, Ulan-Ude 670013, Russian Federation);

² Baikal Institute for Nature management, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Sakhyanovoy str. 6, Ulan-Ude 670047, Russian Federation)

Corresponding author: Oleg S. Ochirov, e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru

Abstract

Background. Previously, we have shown that the polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel exhibits a pronounced wound healing. At the same time, no studies of the toxic effect of the hydrogel on animals have been conducted. **Aim of the research.** In the framework of this work, the acute toxicity of the hydrogel polyhexamethylene guanidine hydrochloride was studied in laboratory animals with intragastric administration.

Materials and methods. The polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel was obtained by crosslinking the amino end groups with formaldehyde. An acute toxicity study was carried out (P 1.2.3156-13, GOST 32644-2014 and

the Guidelines for conducting preclinical studies of drugs) in an experiment on outbred mice with a single addition of the test substance in different doses (1000, 3000, 5000, 8000 mg/kg) with fixing indicators (appearance, behavior, condition of the body hair coat, water and food consumption, excretion, body weight and its growth) during 14 days. After the animals were withdrawn from the experiment, autopsy, macroscopic evaluation and weighing of the internal organs were performed.

The results showed that with the introduction of the test substance into the animal organism, death during the observation period (14 days) did not occur. It was not possible to determine the semi-lethal dose for the test compound.

Conclusion. The conducted studies allow us to conclude that this substance is practically non-toxic and can be classified as hazard class V. Further research will be directed to the formation of hydrogel compositions with medicinal substances.

Key words: polyhexamethylene guanidine hydrochloride, hydrogel, acute toxicity

For citation: Lebedeva S.N., Ochirov O.S., Grigoryeva M.N., Zhamsaranova S.D., Stelmakh S.A., Mognonov D.M. Acute Toxicity of Hydrogel Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride. *Acta biomedica scientifica*. 2020; 5(4): 103-107. doi: 10.29413/ABS.2020-5.4.15

На сегодняшний день органическая химия, в частности химия полимеров, интенсивно развивается. Примером этого может служить использование полимерных гидрогелей для создания ранозаживляющих препаратов наружного применения [1, 2]. Полимерные гидрогели способны выполнять функцию носителя лекарственных средств, обеспечивать пролонгированность действия препарата, а также, в зависимости от гелеобразующего полимера, могут проявлять собственную антимикробную активность, что, безусловно, отразится на эффективности терапии повреждения кожных покровов любой сложности.

Ранее была проведена серия экспериментов по изучению ранозаживляющей активности гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида (ПГМГх/ф) на лабораторных животных (крысах) [3, 4]. Известно, что полигуанидины обладают высокой антимикробной активностью по отношению к широкому спектру микроорганизмов, проявляют низкую токсичность (III класс опасности при внутрижелудочном попадании, IV класс опасности при попадании на кожу) [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Гидрогели ПГМГх/ф чувствительны к изменению pH, разрушаются при длительном нахождении в кислой среде, предположительно, образуя фрагменты исходного полимера и частично формальдегида в гем-диольной форме, поэтому необходимо изучить возможное токсическое влияние гидрогеля на организм [11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение возможного токсического влияния гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида на орга-

низм белых мышей в остром эксперименте при внутрижелудочном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез. ПГМГх был получен путём поликонденсации (рис. 1) в расплаве гуанидин гидрохлорида (ГХ) (произведён фирмой «Across Organics», использовался без предварительной очистки (99 %, $T_m = 185-189$ °C, $[H_2O] \leq 0,2$ %)) и гексаметилендиамина (ГМДА) (очищен методом перегонки при температуре 205 °C, фракция собиралась при температуре 202–205 °C) при температуре 165 °C в течение 3 часов [10].

Гидрогель ПГМГх/ф (рис. 2) был получен путём добавления к раствору полимера ($C = 30$ г/дл) различного количества растворов 10%-ного формальдегида (ГОСТ-1625-89) [5]. Реакция проходила при комнатной температуре в течение одного часа. Очистка гидрогеля от золь-фракции проводилась путём многократного промывания дистиллированной водой на воронке Бюхнера [10].

Экспериментальные исследования. Изучение острой токсичности гидрогеля ПГМГх/ф проводилось на 50 белых беспородных мышах-самцах с массой тела 18–24 г, полученных из вивария Иркутского научно-исследовательского противочумного института. Животные прошли двухнедельный карантин и содержались в обычных условиях сертифицированного вивария Отдела биологически активных веществ СО РАН с постоянным режимом (температура помещения 20–22 °C, относительная влажность воздуха 60–65 %). Мыши получали смешанный корм: каша, зерно, овощи. Питьевая

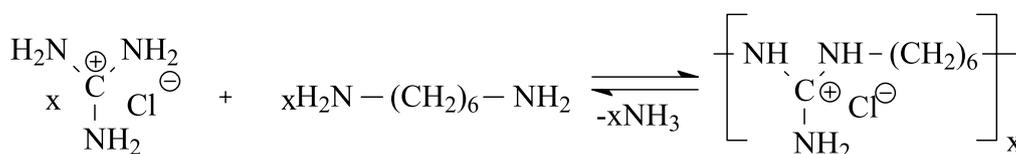


Рис. 1. Схема синтеза полигексаметиленгуанидин гидрохлорида

Fig. 1. The scheme of polyhexamethylene guanidine hydrochloride synthesis

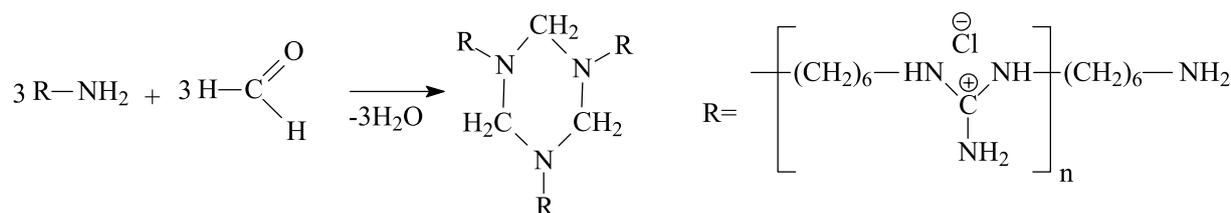


Рис. 2. Схема синтеза гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида

Fig. 2. The scheme of polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel synthesis

вода – водопроводная. Оценку токсичности проводили в соответствии с Руководством Р 1.2.3156-13, ГОСТ 32644-2014 и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств. При проведении токсикологических исследований по изучению острой токсичности все исследовательские работы выполнялись в соответствии с соблюдением руководящих принципов ОЭСР (OECD Test No. 420 «Acute Oral Toxicity – Fixed Dose Procedure», ГОСТ 32296-2013; Test No. 423 «Acute Oral Toxicity – Acute Toxic Class Method», ГОСТ 32644-2014); Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г., Этических принципов и Принципов надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP).

Экспериментальные животные были разделены на пять групп по 10 животных в каждой группе:

I – контрольная (интактные животные);

II – животные, получившие однократно по 1000 мг/кг полимера;

III – животные, получившие однократно по 3000 мг/кг полимера;

IV – животные, получившие однократно по 5000 мг/кг полимера;

V – животные, получившие однократно по 8000 мг/кг полимера.

По истечении срока наблюдения (14 дней) животных (опытных и контрольных) выводили из эксперимента путём декапитации. После вскрытия производили макроscopicкую оценку и взвешивание внутренних органов.

Статистическая обработка данных проведена с помощью рекомендуемого ВОЗ пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и Excel. После проверки распределения на нормальность использовали расчёты средних значений

(M) и стандартной ошибки среднего (m). Для оценки значимости различий в группах применяли параметрический критерий оценки (t-критерий Стьюдента). Разницу между показателями считали значимой при уровне статистической значимости более 95 % ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При однократном добавлении в корм исследуемого вещества белым мышам во всех исследуемых дозах (1000, 3000, 5000 и 8000 мг/кг) гибели животных в течение срока наблюдения (14 суток) не происходило. Внешний вид, поведение, состояние шёрстного покрова, потребление воды и пищи, экскреция подопытных животных в течение всего периода наблюдения не отличались от животных контрольной группы. Не наблюдалось статистически значимых изменений в приросте массы тела животных всех опытных групп относительно контрольной группы ($p > 0,05$) (табл. 1).

Макроскопическая картина внутренних органов животных опытных групп не отличалась от таковой у животных в контрольной группе. Патологических изменений внутренних органов животных не выявлено.

В таблице 2 представлены относительные коэффициенты масс внутренних органов контрольной и опытных групп животных. Несмотря на некоторые различия относительных масс внутренних органов контрольной и опытных групп, статистически значимых различий с контролем также не было отмечено ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с отсутствием летальных исходов в остром эксперименте на мышах при однократном добавлении в корм гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида в дозах 1000, 3000, 5000 и 8000 мг/кг не удалось

Таблица 1
Масса тела и прирост веса белых мышей контрольной и опытных групп при однократном введении гидрогеля ПГМГх/ф в разных дозах (M ± m)

Table 1
Body weight and weight gain of white mice in the control and experimental groups with a single injection of polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel in different doses (M ± m)

Исследуемые показатели	Группы животных/доза гидрогеля				
	контроль (интактные животные)	1000 мг/кг	3000 мг/кг	5000 мг/кг	8000 мг/кг
Исходная масса тела, г	19,1 ± 0,6	21,8 ± 0,8	19,7 ± 0,7	19,8 ± 0,8	21,1 ± 0,9
Масса тела через 14 суток, г	23,4 ± 0,7	26,2 ± 0,5	23,9 ± 0,6	23,8 ± 0,7	25,5 ± 0,5
Прирост массы тела через 14 суток, %	22,5 ± 1,4	20,2 ± 1,1	21,3 ± 1,9	20,2 ± 1,5	20,9 ± 2,1

Таблица 2
Коэффициенты масс внутренних органов белых мышей контрольной и опытных групп при однократном введении гидрогеля ПГМГх/ф в разных дозах (M ± m)

Table 2
Mass ratios of the internal organs of white mice in the control and experimental groups with a single administration of the polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogel in different doses (M ± m)

Исследуемые показатели (относительные коэффициенты)	Группы животных/доза гидрогеля				
	Контроль (интактные животные)	1000 мг/кг	3000 мг/кг	5000 мг/кг	8000 мг/кг
Сердце	0,56 ± 0,04	0,45 ± 0,08	0,48 ± 0,03	0,48 ± 0,06	0,46 ± 0,04
Печень	4,54 ± 0,18	4,15 ± 0,19	4,37 ± 0,13	4,50 ± 0,20	4,08 ± 0,13
Селезёнка	0,27 ± 0,03	0,33 ± 0,05	0,30 ± 0,04	0,28 ± 0,02	0,32 ± 0,08
Почки	1,32 ± 0,05	1,29 ± 0,04	1,18 ± 0,07	1,27 ± 0,05	1,18 ± 0,08

определить полулетальную дозу для исследуемого соединения (LD_{50}). Проведённые исследования позволяют заключить, что данное вещество практически не токсично и может быть отнесено к V классу опасности по ГОСТ 32419-2013 ($2000 < LD_{50} \leq 5000$).

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-315-00233 и государственного задания БИП СО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu DQ, Zhu J, Han H, Zhang JZ, Wu FF, Qin XH, et al. Synthesis and characterization of arginine-NIPAAm hybrid hydrogel as wound dressing: In vitro and in vivo study. *Acta biomaterialia*. 2018; 65: 305-316. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.048
2. Viezzer C, Mazzuca R, Machado DC, Forte MMD, Ribelles JLG. A new waterborne chitosan-based polyurethane hydrogel as a vehicle to transplant bone marrow mesenchymal cells improved wound healing of ulcers in a diabetic rat model. *Carbohydrate polymers*. 2020; 231: 115734. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115734
3. Очиров О.С., Разуваева Я.Г., Бадмаев Н.С., Стельмах С.А., Могнонов Д.М. Ранозаживляющее действие гидрогеля на основе полигуанидинов. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(5): 117-120. doi: 10.12737/23405
4. Лебедева С.Н., Очиров О.С., Стельмах С.А., Григорьева М.Н., Жамсаранова С.Д., Могнонов Д.М. Ранозаживляющее действие гидрогеля полигексаметиленгуанидин гидрохлорида при ожогах. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(4): 93-96. doi: 10.12737/article_59fad51d481658.42549272
5. Oule MK, Azinwi R, Bernier AM, Kablan T, Maupertuis A-M, Mauler S, et al. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *Journal of Medical Microbiology*. 2008; 57(12): 1523-1528. doi: 10.1099/jmm.0.2008/003350-0
6. Rose K-N, Ama LM, Kablan T, Yao CYB, Oule MK, Koussemou M. Assessment of the antifungal activities of polyhexamethylene-guanidine hydrochloride (PHMGH)-based disinfectant against fungi isolated from papaya (*Carica papaya* L.) fruit. *African Journal of Microbiology Research*. 2011; 5(24): 4162-4169. doi: 10.5897/AJMR11.608
7. Kim BR, Anderson JE, Mueller SA, Gaines WA, Kendall AM. Literature review – efficacy of various disinfectants against *Legionella* in water systems. *Water Research*. 2002; 36(18): 4433-4444. doi: 10.1016/s0043-1354(02)00188-4
8. Munoz-Bonilla A, Fernandez-Garcia M. Polymeric materials with antimicrobial activity. *Progress in Polymer Science*. 2012; 37(2): 281-339. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.08.005
9. Feng L, Wu F, Li J, Jiang Y, Duan X. Antifungal activities of polyhexamethylene biguanide and polyhexamethylene guanide against the citrus sour rot pathogen *Geotrichum citri-aurantii* in vitro and in vivo. *Postharvest Biology and Technology*. 2011; 61(2): 160-164. doi: 10.1016/j.postharvbio.2011.03.002

in vitro and in vivo. *Postharvest Biology and Technology*. 2011; 61(2): 160-164. doi: 10.1016/j.postharvbio.2011.03.002

10. Ochirov OS, Stel'makh SA, Mogonov DM. Hydrogels based on polyalkylguanidines and aldehydes. *Polymer Science Series B*. 2016; 58: 334-340. doi: 10.1134/S1560090416030106

REFERENCES

1. Wu DQ, Zhu J, Han H, Zhang JZ, Wu FF, Qin XH, et al. Synthesis and characterization of arginine-NIPAAm hybrid hydrogel as wound dressing: In vitro and in vivo study. *Acta biomaterialia*. 2018; 65: 305-316. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.048
2. Viezzer C, Mazzuca R, Machado DC, Forte MMD, Ribelles JLG. A new waterborne chitosan-based polyurethane hydrogel as a vehicle to transplant bone marrow mesenchymal cells improved wound healing of ulcers in a diabetic rat model. *Carbohydrate polymers*. 2020; 231: 115734. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115734
3. Ochirov OS, Razuvaeva YG, Badmaev NS, Stelmakh SA, Mogonov DM. Wound-healing effect of polyguanidine-based hydrogel. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 1(5): 117-120. doi: 10.12737/23405 (in Russ.)
4. Lebedeva SN, Ochirov OS, Stelmakh SA, Grigoryeva MN, Zhamsaranova SD, Mogonov DM. Wound healing effect of polyhexamethylene guanidine hydrochloride hydrogelat burns. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(4): 93-96. doi: 10.12737/article_59fad51d481658.42549272 (in Russ.)
5. Oule MK, Azinwi R, Bernier AM, Kablan T, Maupertuis A-M, Mauler S, et al. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *Journal of Medical Microbiology* 2008; 57(12): 1523-1528. doi: 10.1099/jmm.0.2008/003350-0
6. Rose K-N, Ama LM, Kablan T, Yao CYB, Oule MK, Koussemou M. Assessment of the antifungal activities of polyhexamethylene-guanidine hydrochloride (PHMGH)-based disinfectant against fungi isolated from papaya (*Carica papaya* L.) fruit. *African Journal of Microbiology Research*. 2011; 5(24): 4162-4169. doi: 10.5897/AJMR11.608
7. Kim BR, Anderson JE, Mueller SA, Gaines WA, Kendall AM. Literature review - efficacy of various disinfectants against *Legionella* in water systems. *Water Research*. 2002; 36(18): 4433-4444. doi: 10.1016/s0043-1354(02)00188-4
8. Munoz-Bonilla A, Fernandez-Garcia M. Polymeric materials with antimicrobial activity. *Progress in Polymer Science*. 2012; 37(2): 281-339. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.08.005
9. Feng L, Wu F, Li J, Jiang Y, Duan X. Antifungal activities of polyhexamethylene biguanide and polyhexamethylene guanide against the citrus sour rot pathogen *Geotrichum citri-aurantii* in vitro and in vivo. *Postharvest Biology and Technology*. 2011; 61(2): 160-164. doi: 10.1016/j.postharvbio.2011.03.002
10. Ochirov OS, Stel'makh SA, Mogonov DM. Hydrogels based on polyalkylguanidines and aldehydes. *Polymer Science Series B*. 2016; 58: 334-340. doi: 10.1134/S1560090416030106

Сведения об авторах

Лебедева Светлана Николаевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии Института прикладной инженерии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3954-4892>

Очиров Олег Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник лаборатории химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2317-4105>

Григорьева Мария Николаевна – инженер лаборатории химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: gmn_07@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4184-2805>

Жамсаранова Сэсэма Дашиевна – доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии Института прикладной инженерии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», e-mail: zhamsarans@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0574-1575>

Стельмах Сергей Александрович – кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: s_stelmakh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3392-5600>

Могнонов Дмитрий Маркович – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии полимеров, ФГБУН «Байкальский институт природопользования» СО РАН, e-mail: dmog@binm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3562-6284>

Information about the authors

Svetlana N. Lebedeva – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Biotechnology of the Institute of Applied Engineering and Biotechnology, East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: lebedeva1959@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3954-4892>

Oleg S. Ochirov – Cand. Sc. (Pharm.), Research Officer at the Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS; e-mail: ochirov.o.s@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2317-4105>

Maria N. Grigorieva – Engineer at the Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS; e-mail: gmn_07@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4184-2805>

Sesegma D. Zhamsaranova – Dr. Sc. (Biol.), Professor at the Department of Biotechnology of the Institute of Applied Engineering and Biotechnology, East Siberian State University of Technology and Management; e-mail: zhamsarans@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0574-1575>

Sergey A. Stelmakh – Cand. Sc. (Chem.), Head of Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS; e-mail: s_stelmakh@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3392-5600>

Dmitry M. Mognonov – Dr. Sc. (Chem.), Professor, Senior Research Officer at the Laboratory of Polymer Chemistry, Baikal Institute of Nature Management SB RAS, e-mail: dmog@binm.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3562-6284>

Вклад авторов

Лебедева С.Н. – постановка цели и задачи исследования; планирование и постановка экспериментов на лабораторных животных; обсуждение результатов

Очилов О.С. – постановка цели и задачи исследования; синтез гидрогеля; обсуждение результатов

Григорьева М.Н. – синтез гидрогеля; обсуждение результатов

Жамсаранова С.Д. – постановка цели и задачи исследования; обсуждение результатов

Стельмах С.А. – постановка цели и задачи исследования; обсуждение результатов

Могнонов Д.М. – постановка цели и задачи исследования; обсуждение результатов

Статья получена: 27.04.2020. Статья принята: 09.07.2020. Статья опубликована: 26.08.2020.

Received: 27.04.2020. Accepted: 09.07.2020. Published: 26.08.2020.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЮБИЛЕИ HISTORY OF MEDICINE AND ANNIVERSARIES

Дорогова Варвара Борисовна (1937–2020)



23 августа 2020 г. в возрасте 82 лет ушла из жизни Дорогова Варвара Борисовна – замечательный учёный, пылкий исследователь, доктор биологических наук, профессор, академик общественных академий РАЕН и МАНЭБ.

Варвара Борисовна родилась 17 декабря 1937 года в п. Мугун Тулунского района Иркутской области. Отец погиб в 1941 году, мать умерла в 1957 году.

После обучения в Ангарском техникуме искусственного жидкого топлива, а затем на химическом факультете ИГУ, с 1962 года работала начальником топливной лаборатории на Ангарском нефтехимическом комбинате. Научная деятельность Варвары Борисовны началась в 1967 г. в Институте нефте- и углехимического синтеза Иркутского госуниверситета, где после окончания аспирантуры она работала младшим научным сотрудником. В 1973 г. после защиты кандидатской диссертации Варвара Борисовна стала членом творческого коллектива Ангарского НИИ гигиены труда и профзаболеваний (ныне – Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований). С 1974 по 2014 г. Варвара Борисовна являлась бессменным руководителем лаборатории физико-химических методов исследований. Высокий методический уровень широкого спектра исследований, выполняемых и сегодня сотрудниками лаборатории, – несомненная заслуга Варвары Борисовны. Она являлась признанным специалистом по вопросам санитарно-химического контроля окружающей среды не только в Иркутской области, но и в России.

Варвара Борисовна была ведущим экспертом и являлась непосредственным участником ликвидации чрезвычайных ситуаций в Иркутской области, связанных с химическим загрязнением объектов окружающей среды. Благодаря ей были успешно ликвидированы крупные очаги загрязнения ртутью школ, медицинских и других учреждений в городах Братск, Усолье-Сибирское, Ангарск, Иркутск, Нижнеудинск. Результаты исследований ртутного загрязнения окружающей среды ООО «Усольехимпром» и его влияния на здоровье населения стали решающими при вынесении в 1998 г. Постановления администрации Иркутской области о закрытии цеха ртутного электролиза,

а также Решения Комитета по экологии Государственной думы Российской Федерации в 2007 г. о ликвидации последствий ртутного загрязнения.

В 1992 г. Варвара Борисовна защитила докторскую диссертацию «Санитарно-химические исследования в целлюлозно-бумажной промышленности», а в 1996 г. стала первым профессором Института.

Неоценимый вклад внесла В.Б. Дорогова в создание современных методов мониторинга состояния окружающей среды в целлюлозно-бумажной, золотодобывающей, химической, атомной отраслях промышленности. При её непосредственном участии разработаны и усовершенствованы более 60 методов определения химических веществ в различных средах, большая часть которых утверждена на федеральном уровне и внедрена в практику здравоохранения России. Большой вклад она внесла в развитие сети санитарно-гигиенических лабораторий Роспотребнадзора Иркутской области. Как принципиальный учёный она внесла вклад в становление Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.

Обладая высоким творческим потенциалом, Варвара Борисовна уделяла много внимания подготовке научных кадров. Под её руководством защищены 8 кандидатских и 1 докторская диссертация. В течение многих лет являлась членом двух диссертационных советов.

В.Б. Дорогова – автор 12 изобретений, 200 публикаций, в том числе 34 – в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus.

За большой вклад в развитие гигиенической науки, плодотворную работу в области рационализации и изобретательства, активную общественную деятельность Варвара Борисовна была награждена медалями «За трудовое отличие» и «Ветеран труда», благодарностью Министерства здравоохранения РСФСР, значком «Отличник здравоохранения» и знаком «Изобретатель СССР», почётными дипломами Всесоюзного научного медико-технического общества, Всесоюзного химического общества им. Д.И. Менделеева, премией Губернатора Иркутской области по науке и технике, знаком отличия «За заслуги перед Иркутской областью», премией Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье».

Варвара Борисовна никогда не стояла на месте: идти вперёд, подтверждать и опровергать, предлагать своё видение проблемы – её позиция учёного. Она удивляла неистощимой энергией, смелостью научных идей, неутомимостью, оптимизмом, оставаясь при этом искренним и сердечным человеком.

Это тот случай, когда Бог награждает человека и талантом, и силой характера, и душевной добротой.

Жизнь и творчество Варвары Борисовны Дороговой убеждают в том, что при всей справедливости утверждения о коллективном характере современной науки роль личности в ней всегда будет определяющей.

Светлая память о Варваре Борисовне Дороговой навсегда останется в памяти её коллег и учеников.

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 11.08.2020. Подписано в печать 24.08.2020.
Печ. л. 13,75. Усл. печ. л. 12,79. Уч. изд. л. 11,8. Зак. 031-20. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

